

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE Medicina

**Departamento de Medicina Física y Rehabilitación
(Hidrología Médica)**



TESIS DOCTORAL

Osteoporosis en el trasplante pulmonar

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana Isabel Hijas Gómez

Directores

Gil Rodríguez Caravaca

María Lourdes Juarros Monteagudo

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN. HIDROLOGÍA MÉDICA.



TESIS DOCTORAL

OSTEOPOROSIS EN EL TRASPLANTE PULMONAR

ANA ISABEL HIJAS GÓMEZ

MADRID, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN. HIDROLOGÍA MÉDICA.



TESIS DOCTORAL

OSTEOPOROSIS EN EL TRASPLANTE PULMONAR

ANA ISABEL HIJAS GÓMEZ

DIRECTORES

Dr. Gil Rodríguez Caravaca

Dra. M. Lourdes Juarros Monteagudo

MADRID, 2017



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	<i>Ana Isabel Hijas Gómez</i>
Título de la Tesis	<i>Osteoporosis en el Trasplante Pulmonar</i>
Facultad o Centro	<i>Facultad de Medicina</i>

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	<i>Gil Rodríguez Caravaca</i>
Centro al que pertenece y dirección	<i>Hospital Universitario Fundación Alcorcón Universidad Rey Juan Carlos</i>
D.N.I./Pasaporte	<i>18941991L</i>
e-mail	<i>GRodriguez@FHAlcorcon.es</i>

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	<i>X</i>			
Definición Objetivos	<i>X</i>			
Metodología	<i>X</i>			
Relevancia Resultados	<i>X</i>			
Discusión / Conclusiones	<i>X</i>			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La tesis doctoral evaluada es excelente desde el punto de vista científico. Se evalúa una serie amplia de pacientes sometidos a trasplante pulmonar tras seguir un programa de rehabilitación y su presentación es adecuada en cuanto a forma y contenido

La tesis doctoral cumple con todos los estándares para ser defendida ante el tribunal evaluador, y expresa el resultado de una investigación objetiva y de gran calidad científico-técnica por parte de la doctoranda.

Los objetivos son claros, concretos, concisos y precisos y son pertinentes y adecuados para responder adecuadamente a la pregunta de investigación planteada en la hipótesis del estudio.

El diseño metodológico aplicado es correcto. Se ha diseñado un estudio de cohortes retrospectivo que es pertinente y adecuado para responder la pregunta que se plantea. La metodología de investigación utilizada se describe con el rigor suficiente como para que otro investigador pueda reproducir el estudio. El estudio es muy robusto desde el punto de vista de la evidencia científica y además se ha calculado previamente un tamaño muestral de acuerdo a diferentes parámetros de estimación de acuerdo a la revisión bibliográfica para asegurar la validez de la investigación y la eficiencia de la misma.

Los resultados están descritos de forma clara y exhaustiva y se leen de forma fácil y didáctica. Los datos descritos en el texto se complementan con tablas y figuras, aumentando así la claridad y comprensión de los mismos, sin repetir en el texto lo presentado de forma gráfica. El análisis estadístico es profundo y profesional y refleja el dominio de los conocimientos estadísticos y epidemiológicos de su autora. El análisis es de gran rigor, adecuado a la pregunta de investigación y a los objetivos y se ajusta un modelo de regresión logística para evaluar los diferentes factores de riesgo que influyen en la aparición de fracturas secundarias a osteoporosis tras el seguimiento después del trasplante pulmonar, lo que confiere un gran empaque al trabajo y un gran valor añadido desde el punto de vista metodológico. Se evalúa de forma adecuada, desde el punto de vista metodológico, el efecto del programa de rehabilitación en los paciente trasplantados con un seguimiento prospectivo y estudiando la incidencia de complicaciones, fracturas y osteoporosis.

Las limitaciones del estudio están discutidas y descritas de forma adecuada y los resultados obtenidos se valoran en relación al conocimiento actual comparándolos con otros estudios tras una revisión bibliográfica profunda. Las conclusiones son adecuadas y sintetizan muy bien el conjunto global del trabajo realizado.

Por todo lo referido más arriba, considero que esta tesis doctoral es merecedora de mi informe favorable para su defensa en sesión pública y refleja la preparación científica de su autor.

Madrid, a 1 de marzo de 2017

Fdo.: Dr Gil Rodríguez Caravaca

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe de la Directora de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	ANA ISABEL HIJAS GÓMEZ
Título de la Tesis	OSTEOPOROSIS EN EL TRASPLANTE PULMONAR
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	LOURDES JUARROS MONTEAGUDO
Centro al que pertenece en la actualidad	HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
D.N.I/Pasaporte	50695595F
e-mail	juarros.lourdes@gmail.com

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME

La Tesis doctoral realizada por Ana Isabel Hijas Gómez "Osteoporosis en Trasplante Pulmonar", realiza un perfecto estudio que cumple los requisitos de originalidad e innovación de los parámetros y circunstancias exigibles para conocer el desarrollo y puesta en práctica del tema analizado, esto es el Protocolo del diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis en los pacientes trasplantados pulmonares.

El análisis realizado se apoya en la práctica clínica habitual de los pacientes del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid que fueron trasplantados en este Hospital en el periodo analizado. El Protocolo de Osteoporosis y trasplante pulmonar fue diseñado específicamente dentro de la unidad de trasplante pulmonar por parte del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación en colaboración con el Servicio de Endocrinología. Para el seguimiento de los pacientes se recogieron prospectivamente desde el inicio del programa los parámetros analizados en esta Tesis. Este protocolo trabaja con criterios de Calidad definidos en el Sistema de Gestión de Calidad Norma UNE-EN ISO 9001:2008 a los que se acoge la Unidad de Trasplante Pulmonar del HU 12 de Octubre de Madrid.

El trabajo profundiza en la descripción de las características de los pacientes en el momento de su primera valoración por la Unidad así como la evolución en su seguimiento pos trasplante, analizando la relación de los factores de riesgo asociados a la patología de base y hábitos individuales. Describe exhaustivamente la aplicación del protocolo y los resultados de su aplicación.

Los objetivos marcados en este trabajo son claros, pertinentes y adecuados a la hipótesis del trabajo. La metodología aplicada es rigurosa y claramente expuesta lo que conlleva la posibilidad de reproducir este estudio en un futuro por otros investigadores del tema.

La bibliografía revisada sobre el tema respalda la validez del presente trabajo en cuanto a innovación de los procedimientos de estudio y tratamientos aplicados, tema ampliamente aconsejado como vías de futuros estudios a realizar por un gran número de los autores revisados. Supone una fortaleza del trabajo el amplio número de pacientes seguidos en el protocolo en comparación con trabajos previos así como la homogeneidad del seguimiento en todos los casos descritos.

De todo lo anterior resulta un estudio riguroso en cuanto a evidencia científica mediante la aplicación de un diseño metodológico adecuado al mismo.

La conclusión final del trabajo consigue el objetivo marcado con criterios de rigor científico lo cual me permite apoyar la defensa de esta tesis doctoral en sesión pública por parte de su autora



Madrid, a 4 de Marzo del 2017

Fdo.: Dra. Lourdes Juarros Monteagudo

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.

Agradecimientos

Al Prof. Gil Rodríguez Caravaca, por su persistencia y entusiasmo, guía imprescindible a lo largo de todo este recorrido.

A la Dra. M. Lourdes Juarros Monteagudo, por su generosidad y confianza al contar conmigo en el desarrollo de este proyecto.

A la Dra. Mercedes Ramos Solchaga, que me introdujo en los primeros pasos de la rehabilitación en el trasplante pulmonar.

A la Dra. Esther Nieto, por su habilidad para sembrar la idea cuyos frutos se reflejan en este trabajo.

A todos los profesionales de la Unidad de Trasplante Pulmonar del HU 12 de Octubre, sin cuyo trabajo y esfuerzo diario la realización de este estudio no habría sido posible.

A cada una de las personas cuya colaboración y ayuda ha contribuido de alguna manera a que este proyecto vea la luz.

“Llegar juntos es el principio. Mantenerse juntos, es el progreso. Trabajar juntos es el éxito”.

Henry Ford.

A mi familia, por su constante apoyo.

A los pacientes, por y para quienes está dedicado este trabajo.

INDICE

INDICE	VII
ABREVIATURAS	XIII
RESUMEN	XIX
I. INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES SOBRE EL TRASPLANTE PULMONAR	3
A. Historia del trasplante pulmonar	3
B. Actividad trasplantadora en la actualidad.	5
C. El modelo español de trasplantes.	8
D. Centros, Unidades y Servicios de Referencia del Sistema Nacional de Salud.	8
E. Pacientes candidatos a trasplante pulmonar.	10
F. Supervivencia, calidad de vida e impacto económico.	15
G. Manejo tras el trasplante.....	18
H. Complicaciones post-trasplante	22
OSTEOPOROSIS EN EL TRANSPLANTE	29
A. Definición de osteoporosis	29
B. Fisiología del hueso.	29
C. Métodos diagnósticos.	35
D. Patogénesis e implicaciones clínicas de la osteoporosis.	42
E. La osteoporosis en el trasplante.....	51
II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	61
JUSTIFICACIÓN.....	63
HIPÓTESIS DE TRABAJO	63

OBJETIVOS	64
III. MATERIAL Y MÉTODO	65
A. Ámbito de estudio.....	67
B. Diseño del estudio.	73
C. Descripción de las variables.....	76
D. Estrategia de análisis.....	88
IV. RESULTADOS	91
A. Características de la muestra de estudio.....	93
B. Prevalencia de osteoporosis de los candidatos a TP.	105
C. Prevalencia de fracturas de los candidatos a TP.....	113
D. Incidencia de fractura en el primer año postrasplante.....	116
E. Magnitud del cambio de masa ósea en el primer año pos-trasplante. 119	
F. Asociación de los factores pre y postrasplante en la incidencia de fracturas y el cambio de DMO tras 12 meses postrasplante.....	122
G. Evolución de los marcadores de remodelado óseo.	141
V. DISCUSIÓN	147
A. Características de la muestra de estudio.....	149
B. Prevalencia de osteoporosis y fracturas por fragilidad en los pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Características clínicas y factores relacionados con la osteoporosis durante el periodo pre- trasplante.	151
C. Incidencia acumulada y tasa de incidencia de fracturas por fragilidad durante el primer año pos-trasplante.....	162

D. Magnitud de la pérdida de masa ósea durante el primer año pos-trasplante.....	164
E. Factores de riesgo relacionados con la incidencia de fracturas y la densidad mineral ósea en el primer año pos-trasplante.....	169
F. Evolución de los marcadores de remodelado óseo.	174
G. Limitaciones y fortalezas del estudio:.....	176
VI. CONCLUSIONES	179
VII. BIBLIOGRAFÍA	183
VIII. ANEXOS	197
Anexo I. PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR.....	199
Anexo II. PROGRAMA DE REHABILITACIÓN DEL TRASPLANTE PULMONAR	204
ANEXO III: RECOGIDA DE DATOS.	210
IX. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	211
INDICE DE TABLAS	213
INDICE DE FIGURAS	215

ABREVIATURAS

6MWT	Test de la Marcha de Seis Minutos
ABVD	Actividades Básicas de la Vida Diaria
ACE	Análisis Coste-Efectividad
ACTH	Hormona Adrenocorticotropa
ACU	Análisis Coste-Utilidad
AENOR	Asociación Española de Normalización y Certificación
ANOVA	Análisis de la Varianza
ATS	American Thoracic Society
AUC	Área bajo la curva ROC
AZA	Azatioprina
β-CTX	C-Telopéptido de Enlaces Cruzados de Colágeno/β-Crosslaps
BFF	Bifosfonatos
BMP	Proteínas Morfogenéticas Óseas
BO	Bronquiolitis Obliterante
Ca	Calcio
CEC	Circulación Extracorpórea
CFTR	Regulador Transmembrana de la FQ
CMV	Citomegalovirus
CSA	Ciclosporina A
CSUR	Centros, Unidades y Servicios de Referencia del Sistema Nacional de Salud
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DCIP	Disfunción Crónica del Injerto Pulmonar
DE	Desviación Estándar
DMO	Densidad Mineral Ósea
DPD	Desoxipiridolinas
DXA	Absorciometría Radiológica de Doble Energía
EPID	Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERGE	Reflujo Gastroesofágico
FAO	Fosfatasa Alcalina Ósea
FGF	Factores de Crecimiento de Fibroblastos
FK506	Tacrólimus
FPI	Fibrosis Pulmonar Idiopática
FQ	Fibrosis Quística
FRAX	WHO Fracture Risk Assessment Tool
GAT	Globulina Antitimocito

GC	Glucocorticoides
GCI	Glucocorticoides Inhalados
GCS	Glucocorticoides Sistémicos
GH	Hormona de Crecimiento
GnRH	Hormona Liberadora de Gonadotropina
HAP	Hipertensión Arterial Pulmonar
HAPI	Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática
HCE	Historia Clínica Electrónica
HRSC	Hospital Reina Sofía de Córdoba
HU12O	Hospital Universitario Doce de Octubre
IA	Incidencia Acumulada
IC	Intervalo de Confianza
IFC	Índice de Fractura de Columna
IFN-γ	Interferón Gamma
IGF-I y II	Factores de Crecimiento Insulínicos I y II
IL	Interleucina
IMC	Índice de Masa Corporal
INSALUD	Instituto Nacional de Salud
ISHLT	Sociedad Internacional de Trasplante Pulmonar y Cardíaco
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
LORTAD	Ley Orgánica de Regulación del Tratamiento Automatizado de Datos
M-CSF	Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos
MG	Magnesio
MMF	Micofenolato Mofetil
MMP-9	Metaloproteinasas de Matriz
MMRC	Escala de Disnea Modificada del Medical Research Council
MRO	Marcadores del Remodelado Óseo
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
Na	Sodio
NIU	Neumonía Intersticial Usual
NTX	N-Telopéptido de Enlaces Cruzados de Colágeno
NYHA	New York Heart Association
OKT3	Anticuerpo Monoclonal Murino frente la Molécula CD3 Humana
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
OR	Odds Ratio

PAPm	Presión Arterial Pulmonar Media
PDGF	Factores de Crecimiento Derivados de Plaquetas
PICP	Propéptido Carboxiterminal de Colágeno Tipo I
PINP	Propéptido Aminoterminal de Colágeno Tipo I
PMO	Pico de Masa Ósea
PMP	Por Millón de Población
PO4	Fósforo
PROT-TXP-12	Protocolo de Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis
PTH	Hormona Paratiroidea
PYD	Hidroxi-Piridolinas
QTC	Tomografía Axial Cuantitativa
QUS	Ultrasonido Cuantitativo
RANK-L	Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa-B
REA	Unidad Reanimación postanestesia
RETP	Registro Español de Trasplantes Pulmonares
RETX	Retrasplante
RHB	Rehabilitación
RIQ	Rango Intercuartílico
SBO	Síndrome de Bronquiolitis Obliterante
SLPT	Síndrome Linfoproliferativo Post-Trasplante
TBS	Trabecular Bone Score
TGF-β	Factor de Transformación de Crecimiento
TI	Tasa de Incidencia
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral-alfa
TP	Trasplante Pulmonar
TRACP	Fosfatasa Ácida Tartrato-Resistente
URO	Unidad de Remodelado Óseo
UTP	Unidad de Trasplante Pulmonar
VEB	Virus de Epstein-Barr
VEF₁	Volumen Espiratorio Forzado en el Primer Minuto
VHB	Virus Hepatitis B
VHC	Virus Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar se ha consolidado progresivamente como alternativa terapéutica en los pacientes con enfermedades pulmonares en estadio terminal. Esto se ha objetivado a través del incremento en el número de trasplantados durante las últimas décadas.

En España, los registros de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y el Registro Español de trasplantes pulmonares reflejan la realización de más de 3.781 procedimientos en nuestro país desde 1993.

Las mejoras en la técnica quirúrgica, el manejo peri-operatorio, la profilaxis antibiótica y la selección de donantes y receptores durante el periodo peri-operatorio han permitido un incremento progresivo de la supervivencia de los receptores; sin embargo, nuevos retos surgen en el manejo de los pacientes a largo plazo.

La osteoporosis pos-trasplante es una complicación bien conocida del trasplante de órganos. La combinación de alteraciones óseas, antes y después del mismo, parecen contribuir a su patogénesis, particularmente durante los primeros 12 meses en los que se experimenta una rápida pérdida de masa ósea.

La elevada prevalencia de osteoporosis y el consiguiente riesgo de fractura de los pacientes candidatos a trasplante pulmonar, exigen el diseño de estrategias que permitan abordar de forma precoz la evaluación, seguimiento y tratamiento de la misma.

La ausencia hasta ahora de un "gold standard" sobre los programas de prevención y tratamiento a seguir, así como la imprecisión sobre el momento más adecuado para su implantación, ha facilitado la creación de protocolos de intervención a nivel local que requieren de una evaluación continua con el objetivo de comprobar su eficacia y posibles mejoras.

El diseño y puesta en marcha de un *Protocolo para la prevención y manejo de la osteoporosis en el Trasplante Pulmonar* iniciado con el comienzo de la

actividad de la Unidad de Trasplante Pulmonar en el Hospital Universitario Doce de Octubre en 2008, nos permite conocer la historia natural y evaluar el impacto de las medidas establecidas para la optimización del abordaje de la osteoporosis en los pacientes sometidos a este procedimiento.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- 1) Describir la prevalencia de osteoporosis y fracturas por fragilidad presentes en los pacientes candidatos a trasplante pulmonar, así como las características clínicas y factores relacionados con la osteoporosis durante el periodo pre-trasplante.
- 2) Determinar la incidencia acumulada y la tasa de incidencia de fracturas por fragilidad durante el primer año pos-trasplante.
- 3) Estimar la magnitud de la pérdida de masa ósea durante el primer año pos-trasplante.
- 4) Analizar la relación de los distintos factores de riesgo sobre la incidencia de fracturas y la densidad mineral ósea en el primer año pos-trasplante.
- 5) Conocer la evolución de los marcadores de remodelado óseo durante el primer año pos-trasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo, en el que se evalúa la incidencia de fracturas y el grado de pérdida de masa ósea en pacientes intervenidos de trasplante pulmonar en el Hospital Universitario Doce de Octubre (HU12O), entre 1 de enero de 2009 y 31 de diciembre de 2014, tras ser incluidos consecutivamente, según la fecha de la primera consulta, en un Programa de Rehabilitación en el Trasplante Pulmonar.

Para la elaboración del estudio se siguió el Protocolo Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis establecido dentro del Programa de Rehabilitación en el Trasplante Pulmonar de la Unidad Multidisciplinar de Trasplante Pulmonar del HU12O, que incluye la valoración, seguimiento y tratamiento del paciente durante todo el periodo de estudio pre-inclusión en

lista de espera hasta el alta hospitalaria y el seguimiento ambulatorio post-trasplante.

Se establecieron 4 puntos de corte de recogida de datos de acuerdo a la pauta de seguimiento establecida en el programa (basal, postoperatorio inmediato, 3 meses, 6 meses y 12 meses).

Las variables principales incluyeron nueva fractura y masa ósea, medida según los valores de densidad mineral ósea (DMO) (g/cm²), T-score y Z-score. Se analizaron como variables secundarias aquellas relacionadas con el riesgo de padecer osteoporosis comunes con la población general, asociadas a la enfermedad pulmonar, asociadas al trasplante, asociadas al programa de rehabilitación en el trasplante pulmonar, y resultados de laboratorio.

Los datos fueron obtenidos tras revisión de la historia clínica hospitalaria con formato en papel y electrónico, registrados en una base de datos diseñada ad hoc con el programa informático Access®, y exportados a la aplicación estadística STATA v.13® para la realización del análisis estadístico y epidemiológico. La significación estadística se definió como $p < 0,05$.

El análisis incluyó un análisis descriptivo de las características clínicas y antropométricas de la muestra. La incidencia de fracturas se estimó mediante el cálculo de la incidencia acumulada y la tasa de incidencia, empleándose para la estimación de las tasas de incidencia el tiempo de censura a fecha 12 meses tras el trasplante.

La comparación entre variables categóricas se realizó mediante el test χ^2 o el test exacto de Fisher, en el caso de variables categóricas ordinales se evaluó la medida de tendencia lineal. La comparación de variables cuantitativas y categóricas de 2 grupos se realizó mediante la prueba t de Student, o con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. La comparación entre variables cuantitativas en más de dos grupos se realizó mediante el análisis de la variancia (ANOVA) o con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. La comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante el test de correlación de Pearson, o el coeficiente de correlación de Spearman cuando las variables no seguían una distribución normal. La estimación de la

asociación se realizó mediante la diferencia de medias u odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95% según criterio de aplicación.

La evaluación del cambio se realizó mediante contraste de hipótesis para medidas intrasujeto.

Se estimó un modelo predictivo de incidencia de fractura mediante análisis de regresión logística multivariable. La elección de las potenciales variables a incluir en el modelo se realizó mediante la opción automática de exclusión por pasos (*Backward Stepwise*), previo cribado de variables. La validación del modelo se estableció mediante valoración interna.

RESULTADOS

Se obtuvo un tamaño muestral de 102 pacientes de los cuales, 41,2% fueron mujeres y 58,8% hombres. La edad media fue de 54,4 años (DE=10,8), con una edad mínima de 20 años y máxima de 70 años. La mediana de edad fue de 57,1 años (RIQ= 12,9). Un 73,5% de los pacientes tenían 50 o más años.

La patología respiratoria origen del trasplante más frecuente fue la correspondiente a patología obstructiva (EPOC) seguido de patología restrictiva (EPID), patología vascular (HAPI), enfermedades supurativas (FQ y bronquiectasias no FQ) y miscelánea.

La prevalencia de osteoporosis de acuerdo a los criterios de la OMS (T-score \leq -2,5) fue del 37,2% en cualquier localización, 36,5% a nivel lumbar y 17,4% a nivel femoral.

Tras un análisis ajustado de los factores pre-trasplante, la edad, el IMC, el hábito enólico y el grado de disnea permitieron explicar la variabilidad del T-score lumbar en un 25,1%, mientras que la edad, el IMC y el VEF1% se mantenían como factores independientes explicando el 22,3% de la variabilidad del T-score femoral.

La prevalencia de fracturas en los candidatos a trasplante fue del 29,8% (IC95%: 21,3-40%), de los cuales el 53,6% (15 sujetos) presentaban fracturas vertebrales asintomáticas.

Tras un año de seguimiento, 13 pacientes (12,7%; IC95%: 7,5-20,9%) presentaron al menos una fractura. Siendo sintomáticos 5 sujetos (4,9%; IC95%: 1,6-11,1). La tasa de incidencia fue de 1,2 pacientes por cada 100 sujetos/mes de seguimiento (IC95%: 7,7-24,7).

La incidencia total de fracturas fue de 16 (15,7%; IC95%: 8,1-23,2), siendo la localización vertebral la más frecuente en un 62,5%.

Se observó un incremento entre la DMO basal y tras 12 meses pos-trasplante de +3,53% (DE=6,98; IC95%: 1,91-5,16) a nivel lumbar y +4,80% (DE=12,27; IC95%: 1,83-7,77) a nivel femoral.

Se obtuvo un modelo predictivo compuesto por la presencia de fractura prevalente pre-trasplante, la edad y el tratamiento con ácido zoledrónico que explicaba entre el 24,9-45,3% de la incertidumbre de los datos, con un área bajo la curva ROC de 0,909 (IC95%:0,84-0,96).

CONCLUSIONES

Existe una elevada prevalencia de osteopenia y osteoporosis entre los pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

Factores modificables relacionados con la capacidad funcional del paciente, así con el IMC y el consumo abusivo de alcohol, se asocian de forma significativa con los valores de masa ósea pre-trasplante.

La aplicación de un protocolo de prevención y tratamiento de la osteoporosis, dentro de un programa de rehabilitación de trasplante pulmonar que incluye la monitorización de la pérdida de masa ósea y fracturas vertebrales, estudio de remodelado óseo y prescripción de tratamiento farmacológico, junto a la inclusión en un programa de rehabilitación pulmonar antes y después del trasplante, se asocia con ganancias de la masa ósea en columna lumbar y femoral a los 3 meses y 12 meses pos-trasplante.

La iniciación de tratamiento antirresortivo junto con la optimización de los pacientes desde el punto de vista funcional y nutricional, logra reducir el impacto de la terapia inmunosupresora y prevenir la aparición de nuevas fracturas.

INTRODUCTION

Lung transplant has become progressively a consolidated therapeutic alternative in patients with end-stage lung disease. This phenomenon could be observed on the increasing number of transplant patients within the last decades.

In Spain, the National Transplant Organization (ONT) and the Spanish Registry of lung transplants summarize data from 3,781 adult lung transplants performed since 1993.

Improvements in surgical technique, perioperative management, antibiotic prophylaxis, and selection of donors and recipients during the peri-operative period have led to perceptive improvements in the survival of the recipients, bringing new challenges of long term management.

Osteoporosis is a well-known complication of solid organ transplantation. Particularly within the first 12 months after trasplantattion, when a rapid bone mass loss is experienced. The combination of bone alterations, before and after, seems to contribute to its pathogenesis.

The high prevalence of osteoporosis and the increased risk of fracture among candidates for lung transplantation require the development of strategies to establish an early approach, follow-up and treatment of osteoporosis.

The absense of a gold standard in terms of prevention and treatment programs, as well as a lack of precision regarding the right moment for its implementation, has contributed to the emergence of a variety of protocols at local level that requires continuous evaluation to assess their effectiveness and potential improvements.

The analysis of a protocol implemented by the Lung Transplantation Unit of the Hospital Universitario Doce de Octubre that addresses the prevention and management of osteoporosis in lung transplant will help us understand the

natural history of this disorder and gauge the impact of the measures established.

STUDY OBJECTIVES

- 1) To describe the prevalence of osteoporosis and fragility fractures present in lung transplant candidates, and the clinical factors related to osteoporosis through the pre-transplant period.
- 2) To determine the incidence and rate of fragility fractures within the first year after transplantation.
- 3) To estimate the magnitude of bone mass loss during the first year after transplantation.
- 4) To analyse the association between different risk factors and the incidence of fractures and bone mass loss within the first year after transplantation.
- 5) To monitor the change in biochemical markers for bone remodeling during the first year after transplantation.

MATERIAL AND METHODS

We conducted a retrospective cohort study to determine the incidence of fragility fractures and degree of bone mass loss within the first year after lung transplantation at Hospital Universitario Doce de Octubre (HU12O). Patients were enrolled according to the date of first appointment at the Rehabilitation consultation across the period January 2009 to December 2014.

To conduct this study was used the "Osteoporosis Prevention and Treatment protocol" implemented by the Lung Transplantation Unit of the hospital, which includes the assessment, follow-up and treatment of lung transplant candidates throughout the entire pre-inclusion study before waiting list until the outpatient discharge after transplantation.

Four data collection cut-off points were established according to the follow-up guidelines described in the protocol (baseline before waiting list inclusion, immediate postoperative, 3 months, 6 months and 12 months).

The following variables were analysed: New fracture and bone mass loss, measured according to bone mineral density (BMD) (g / cm²), T-score and Z-score, risk factors for osteoporosis common with the general population, lung disease characteristics, factors associated with the transplant and the rehabilitation program, and laboratory tests.

Analysis was carried out through data extraction after review of medical records, registration in a database designed ad hoc with the software Access®, and exportation to the statistical application STATA v.13® for statistical analysis. Statistical significance was performed, with hypothesis testing based on a two-tailed test of significance and an alpha level of $P < 0.05$.

A descriptive analysis was performed to establish patients' clinical and anthropometric characteristics. Fracture incidence density and rates were estimated at 12 months after transplantation.

A univariate and multivariate logistic regression analysis were used to find independently risk factors for fragility fractures. Categorical variables were compared using Pearson's χ^2 test or the Fisher nonparametric exact test; in the case of ordinal variables a linear trend was evaluated. Continuous variables were analysed using the Student's t test or nonparametric U Mann-Whitney test, analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis test, and Pearson's correlation test or nonparametric Spearman's correlation test according to application criteria. The association was assessed by difference of means or odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) as appropriate.

Changes in BMD and biochemical parameters over time were analysed by repeated measured analysis of variance and Student's paired t tests.

Multivariate logistic regression model was build after backward stepwise selection. Predictive model validation was performed through internal validation method.

RESULTS

The final study sample comprised 102 patients, 41.2% were women and 58.8% were men. The average age at surgery was 54.4 years (SD = 10.8), with a minimum age of 20 years and maximum of 70 years. Median age was 57.1 years (IQR = 12.9); 73.5% were 50 or older.

The most frequent pulmonary diseases included obstructive pathology (COPD) followed by restrictive diseases (IIP and interstitial lung diseases not-IIP), vascular pathology (IPAH), suppurative diseases (CF and non-CF bronchiectasis) and miscellaneous.

Prevalence of osteoporosis before surgery according to WHO criteria (T-score ≤ -2.5) was 37.2% at any location, 36.5% at lumbar spine and 17.4% at hip.

After adjusted analysis, age, body mass index, alcohol abuse and degree of dyspnoea explained 25.1% of the lumbar spine T-score variability before transplant; while age, BMI and FEV1% explained 22.3% of the hip T-score variability.

Fracture prevalence among lung transplant candidates was 29.8% (95% CI: 21.3-40%), of whom 53.6% (15 subjects) had asymptomatic vertebral fractures.

After one year follow-up, 13 patients (12.7%, 95% CI: 7.5-20.9%) sustained at least one fracture. The fracture group included 5 subjects (4.9%; 95% CI: 1.6-11.1) with symptomatic fractures. Incidence density was 1.2 patients per 100 subjects-months (95% CI: 7.7-24.7).

The global fracture incidence was 16 (15.7%, 95% CI: 8.1-23.2), being vertebral location the most frequent (62.5%).

On average, there was a bone mass increase between baseline BMD and one year post-transplant at the lumbar spine [+ 3.53% (SD = 6.98; 95% CI: 1.91-5.16)] and hip [+ 4.80% (SD = 12.27, 95% CI: 1.83-7.77)].

A regression logistic predictive model was fitted consisting on three predictors: pre-transplant prevalent fracture, age and post-transplant zoledronic acid administration, explaining between 24.9-45.3% of the

uncertainty of the data, with an area under the ROC curve of 0.909 (95% CI: 0.84-0.96).

CONCLUSIONS

There is a high prevalence of osteopenia and osteoporosis among lung transplant candidates.

Factors related to patient's functional capacity, body mass index and alcohol abuse are significantly associated with bone mineral density values pre-transplant.

Bone mass loss tracking, fractures detection, biochemical markers for bone remodeling monitoring and pharmacological treatment associated with an intensive pulmonary physical therapy program included in a transplantation protocol for the prevention and treatment of osteoporosis is associated with gains of bone mass in the lumbar spine and hip at 3 months and 12 months after transplantation.

Antiresorptive therapy associated with functional and nutritional optimization of lung transplant candidates reduces the impact of immunosuppressive therapy and prevents the appearance of new fractures after transplantation.

I. INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES SOBRE EL TRASPLANTE PULMONAR

A. Historia del trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar (TP) se ha convertido en la última alternativa terapéutica de la mayoría de las enfermedades pulmonares en estadio terminal. No obstante, el TP es una terapia relativamente nueva. Los primeros antecedentes se remontan a la década de los cuarenta del siglo XX cuando en 1947 Vladimir P. Demikov realizó el primer TP ortotópico en un perro, logrando que el animal sobreviviese 7 días (*Langer, 2011*). Dos décadas después, el 11 de junio de 1963, se realizaba el primer TP en humanos a cargo del Dr. James Hardy en University of Mississippi Medical Center en Jackson, Mississippi.

El candidato, un hombre de 58 años condenado a muerte tras asesinato en 1957, padecía un cáncer de pulmón con invasión de las vías respiratorias derechas que le ocasionaba colapso del pulmón derecho y neumonías recurrentes. Tras el trasplante, el paciente empezó a respirar espontáneamente remontando la saturación de oxígeno de inmediato, confirmándose mediante radiografía de tórax y angiograma que el trasplante estaba adecuadamente perfundido y ventilado. La terapia inmunosupresora empleada consistía en la radiación del timo preoperatoria, azatioprina y altas dosis de corticoides. Sin embargo, 18 días después de la intervención y pese a los prometedores resultados iniciales, el paciente fallecía debido al progresivo empeoramiento de su insuficiencia renal, no encontrándose en la autopsia signos evidentes de rechazo del órgano (*Hardy, 1999*).

Los hallazgos de Hardy sirvieron de precedente para la realización de aproximadamente 40 TP durante las dos décadas siguientes, pero los pobres resultados en la supervivencia, debidos la mayor parte al fallecimiento de los receptores a los pocos días por rechazo del órgano o dehiscencia de la anastomosis, supusieron la práctica desaparición de la técnica. (*Cooper, 1990*)

En 1980 se produce un salto exponencial tras la introducción de la ciclosporina en el mercado farmacéutico. Este metabolito, obtenido del hongo *Cylindrocarpum lucidurn* Booth y *Tolyplocadium inflatum* Gams, se

introdujo rápidamente en los protocolos inmunosupresores del trasplante de órgano sólido gracias a un efecto inmunosupresor más potente y a una supervivencia superior respecto los fármacos empleados hasta entonces en la prevención del rechazo: azatioprina y prednisona (Cohen, 1984).

El Grupo de la Universidad de Standford, con Shumway y Reitz a la cabeza, demostraba en 1982 los beneficios de la inmunosupresión con ciclosporina en dos pacientes trasplantados cardio-pulmonares, logrando que uno de los pacientes, una mujer de 45 años, sobreviviese más de 5 años tras el procedimiento (Reitz, 1982); Siguiendo sus pasos, el Grupo de Trasplante Pulmonar de Toronto (Canadá), liderado por los doctores Pearson y Cooper, lograban resultados alentadores en 1983 al efectuar el primer trasplante unipulmonar con éxito en un sujeto de 58 años que logró sobrevivir 6,5 años tras el mismo (Cooper, 1990).

Junto a los progresos en la terapia inmunosupresora, la técnica quirúrgica presentó a su vez un importante desarrollo durante la década siguiente. Por un lado, entre 1988 y 1990, Sleiman et al. demostraban la viabilidad del trasplante unipulmonar en una serie de pacientes con enfisema, respondiendo así a la creciente preocupación de que el trasplante unipulmonar no pudiese ser empleado en pacientes con fibrosis quística o enfisema debido al riesgo de hiperinsuflación del pulmón nativo e infección del injerto (Sleiman, 1990). Por otro lado, el Grupo de Trasplante Pulmonar de Toronto describía en 1989 una serie de 7 pacientes intervenidos mediante la técnica trasplante bipulmonar en bloque con anastomosis traqueal propuesta por Vanderhoeft en 1972. Sin embargo, la alta incidencia de complicaciones en la anastomosis descrita en esta última serie derivó en la sustitución de la anastomosis única traqueal por una anastomosis bronquial bilateral de acuerdo a los trabajos de Noirclerc y Metras en 1989. Estos cambios, junto al perfeccionamiento de la técnica de abordaje mediante esternotoracotomía transversal a través del 4º o 5º espacio intercostal y el empleo de la técnica de trasplante secuencial propuesta por Pasque en 1990 que permitía la ventilación de cada pulmón con movilización, eliminación de adherencias y aislamiento de las estructuras hiliares de forma unilateral, permitieron obtener finalmente resultados prometedores (Coll-Torres E, 2015; Cooper, 1990), constituyendo las bases del TP actual, no habiéndose

presentado desde entonces apenas modificaciones de esta técnica de trasplante bilateral secuencial ([Figura 1](#)).

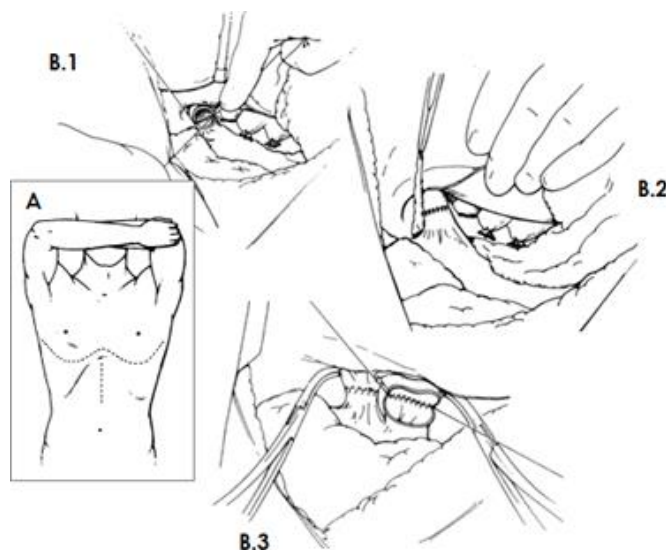


Figura 1: Diagrama de técnica quirúrgica del trasplante bilateral secuencial. A) Abordaje mediante esternotoracotomía transversal a través del 4º o 5º espacio intercostal. B) Técnica de implante pulmón derecho. B1. Con el pulmón colapsado, las arterias y venas pulmonares son aisladas y se realiza anastomosis bronquial. B2. Con la anastomosis bronquial completa se cubre con porción de epiplon previamente preparado. B3. Sutura final extremo-terminal de la arteria pulmonar y anastomosis auricular.

En España, el primer TP era realizado en 1990 en el Hospital Gregorio Marañón por parte del Dr. Ramón Arcas, continuando las experiencias previas a lo largo de las dos décadas anteriores por Gilvernet y Caralps en el trasplante renal (1965), Jaurieta y Margarit en el trasplante hepático (1983), Fernández Cruz en el trasplante de páncreas (1983) o Caralps y Bonín en el trasplante cardíaco (1984). No obstante, el primer paciente que sobrevivió a medio plazo lo hizo a cargo del equipo del hospital de Vall d'Hebrón en Barcelona (*Matesanz, 2008*).

B. Actividad trasplantadora en la actualidad.

La Sociedad Internacional de Trasplante Pulmonar y Cardíaco (ISHLT), que registra la información de aproximadamente dos tercios de la actividad trasplantadora mundial ([Figura 2](#)), ha recogido desde su creación en 1980 hasta 2014, datos de 55.981 TP, 53.779 en adultos (*Yusen, 2016*).

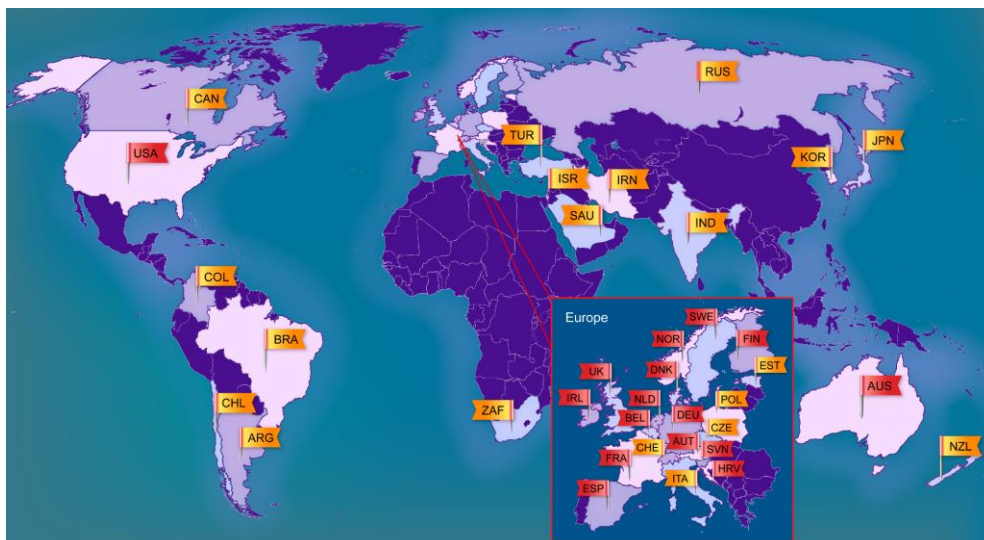


Figura 2: Países participantes del registro internacional de trasplante cardíaco y pulmonar. (Rojo) Declaración de datos nacionales y de referencia. (Amarillo) Declaraciones de datos por centros individuales. Fuente: ISHLT.

Anualmente se ha observado un crecimiento en la actividad trasplantadora pulmonar, alcanzando sus máximos históricos en 2013 al realizarse hasta 4.168 trasplantes/año ([Figura 3](#)), de los cuales 4.033 trasplantes fueron realizados en adultos.

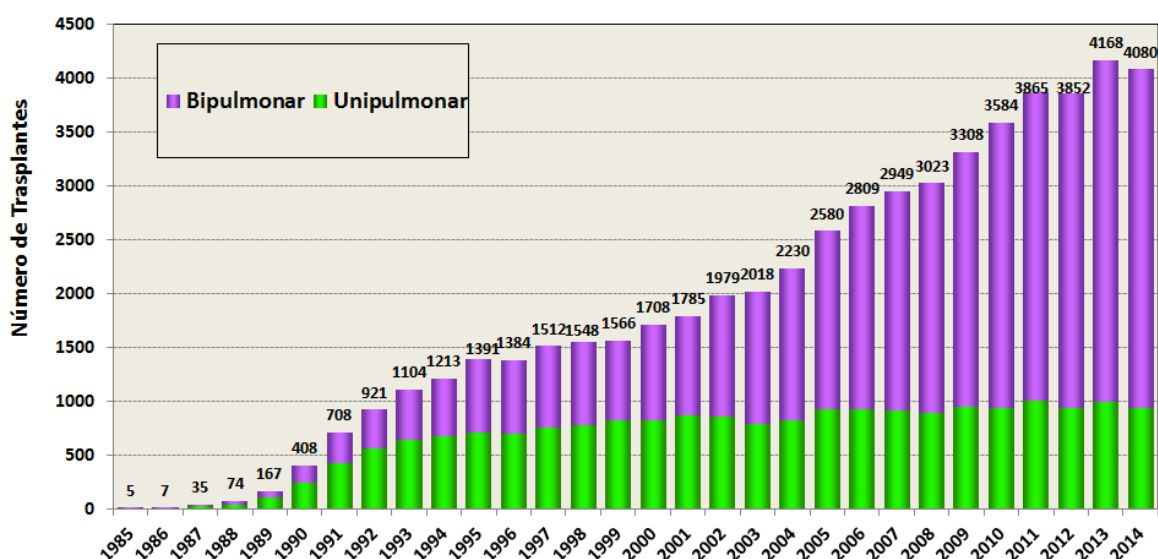


Figura 3: Número de trasplantes pulmonares mundiales, por año y procedimiento. Fuente: ISHLT (Disponible en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry> Última consulta: 27/12/2016)

En España, los registros de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y el Registro Español de trasplantes pulmonares (RETP), creado en 2006, fruto de la colaboración entre la ONT y los equipos de TP activos en España, reflejan la

realización de más de 3.781 procedimientos en nuestro país (ONT, 2015; www.ont.es) (Figura 4).

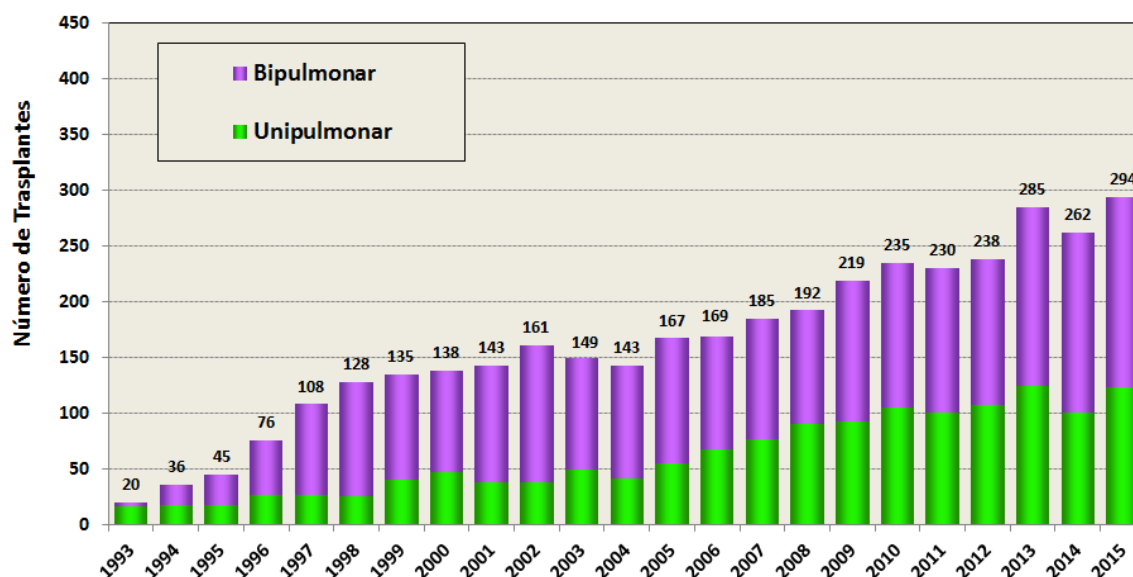


Figura 4: Número de trasplantes pulmonares en España, por año y procedimiento. Fuente: ONT. (Memoria de Actividad. ONT 2015. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx> Última consulta: 27/12/2016)

El TP supone el cuarto tipo de trasplante de órgano sólido en cuanto a prevalencia, por detrás del trasplante renal, hepático y cardíaco (Figura 5). Logrando superar por primera vez en 2013 al número de trasplantes cardíacos, con 285 TP frente a 249 cardíacos en el total del estado.

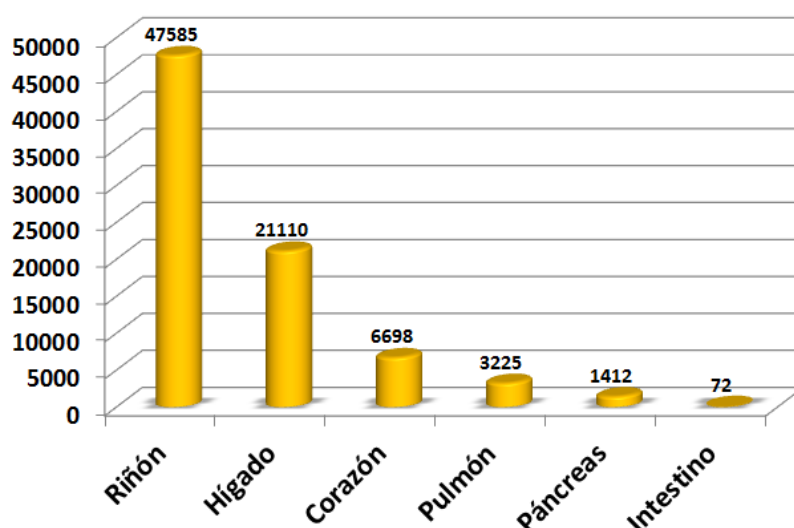


Figura 5: Número de trasplantes de órgano sólido en España desde 1990 hasta 2013. Fuente: ONT. (Datos de Donación y Trasplante. Datos históricos. <https://reports.ont.es/datoshistoricos.aspx>)

C. El modelo español de trasplantes.

La base del Modelo Español de Trasplantes surge en 1989 con la fundación de la ONT, concebida como un organismo técnico con labores de armonización y de liderazgo, en materia relacionada con el trasplante (Matesanz, 2008).

Los principios básicos del modelo español incluyen la existencia de un marco legal, económico, médico y político (Matesanz, 2011) definido por:

- Creación de una red de coordinadores de trasplante en los tres niveles asistenciales: nacional, autonómico y hospitalario.
- Existencia de una oficina central de la ONT, encargada de la distribución de órganos, la organización de los transportes, el manejo de las listas de espera, las estadísticas, y la información general y especializada, con especial atención a los medios de comunicación.
- Cumplimiento de un Programa de Garantía de Calidad en el Proceso de Donación de órganos, llevada a cabo por los Coordinadores de Trasplante.
- Formación continuada, tanto de los coordinadores como del personal sanitario.
- Presencia de una Comisión Permanente de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, responsable de la asesoría del Sistema Nacional de Salud en materia de donación y trasplantes.
- Marco legal adecuado, basándose en los principios de voluntariedad, altruismo, gratuidad, ausencia de ánimo de lucro y anonimato definidos en la *Ley 30/1979, sobre extracción y trasplante de órganos*. (Ley 30/1979)

D. Centros, Unidades y Servicios de Referencia del Sistema Nacional de Salud.

La *Constitución Española*, en su artículo 43, contempla los poderes públicos como garante de la salud, siendo responsables de organizar y tutelar la salud pública mediante medidas preventivas y prestaciones adecuadas. Así mismo, la *Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud* (Ley 16/2003) desarrolla esta dimensión prestacional, reconociendo a

todos los usuarios del Sistema el derecho a acceder a las prestaciones sanitarias en condiciones de igualdad efectiva y con independencia del lugar del territorio nacional en que se encuentren; garantizando, en particular, el acceso a los servicios considerados de referencia, previsto en el artículo 15.2 de la *Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad (Ley 14/1986)*.

Este garante de equidad en el acceso a una atención de calidad, segura y eficiente de aquellas personas que por las características de sus patologías precisan cuidados con un elevado nivel de especialización, se desarrolla en el *Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre (RD 1302/2006)*, mediante el establecimiento de Centros, Unidades y Servicios de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR).

Estos centros, unidades o servicios, que dan cobertura a todo el territorio nacional, son definidos como aquellos que se dedican a la realización de una técnica, tecnología o procedimiento, o a la atención de determinadas patologías o grupos de patologías que requieren para su adecuada atención:

- Alcanzar y mantener ciertos volúmenes de actividad debido al elevado nivel de especialización requerido.
- Lograr la concentración de un número mínimo de casos, debido a su baja prevalencia, que permita la confirmación diagnóstica y la definición de estrategias terapéuticas y de seguimiento.

En el ámbito de trasplantes, la ONT como miembro dentro del Comité de designación de CSUR puede proponer los procedimientos de trasplantes que requieren un centro, servicio o unidad de referencia, así como los requisitos para su designación (*Matesanz, 2008*). Actualmente existen 7 equipos de TP repartidos en 6 CC.AA, ([Figura 6](#)) de acuerdo al criterio previsto de 1 centro por cada 7 millones de habitantes, teniendo en cuenta la distribución geográfica, y una actividad mínima tolerable de ≥ 15 trasplantes/ centro y año (*ONT, 2012*).



Figura 6: Equipos de trasplante pulmonar en España. (Fuente: ONT, 2012)

La media de intervenciones realizadas en los siete centros autorizados se estableció en 42 trasplantes/centro durante el año 2015. Esto supone una tasa de 6,3 TP por millón de población (pmp); valores superiores a la Unión Europea con 3,6 trasplantes pmp, o Estados Unidos con 6 trasplantes pmp en el año 2014 (ONT, 2015).

E. Pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

La selección de los candidatos a TP está fundamentada en una limitación de la esperanza de vida del paciente que hace considerar favorable el riesgo-beneficio del trasplante respecto al tratamiento médico habitual.

Siguiendo las recomendaciones de la ISHLT, son candidatos a TP aquellos pacientes en estadio final de su enfermedad pulmonar que cumplan los siguientes criterios (Weill, 2015):

- 1) Riesgo elevado de muerte (>50%) debido a su enfermedad pulmonar en los siguientes dos años si no se realiza el trasplante.
- 2) Probabilidad elevada de supervivencia (>80%) al menos durante 90 días tras el trasplante.
- 3) Probabilidad elevada de supervivencia (>80%) a 5 años tras el trasplante considerando una adecuada función del órgano.

Pudiendo cambiar la decisión de incluir al paciente en la lista de espera de trasplante dependiendo del tipo de enfermedad pulmonar, y siempre

teniendo en cuenta las contraindicaciones absolutas al mismo (Roman, 2011; Weill, 2015):

- Historia reciente de neoplasia maligna (siendo recomendable un periodo libre de enfermedad de al menos 3 a 5 años).
- Disfunción significativa e intratable de otros órganos, salvo que sea posible un trasplante combinado.
- Cardiopatía isquémica con mala función ventricular.
- Diátesis hemorrágica intratable.
- Deformidades severas de la caja torácica y columna vertebral que restrinjan severamente la capacidad pulmonar tras el trasplante.
- Infección extra-pulmonar incurable incluyendo VIH y algunos casos de VHB y VHC.
- Historia de mala adherencia al tratamiento que haga predecir persistencia de esta conducta en el TP.
- Antecedentes psiquiátricos y/o ausencia de soporte social adecuado que comprometan la colaboración con el equipo de trasplante y que haga prever dificultades en el seguimiento y tratamiento.
- Abuso de sustancias.

En España, entre las principales indicaciones de trasplante se encuentran la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y la fibrosis quística (FQ) (Coll, 2013) ([Tabla 1](#)).

Tabla 1: Distribución de los diagnósticos y procedimientos de trasplante de los receptores adultos de TP en España. (Fuente: Registro Español de Trasplante Pulmonar, 2006-2010)

	UNILATERAL (N= 433)	BILATERAL (N= 517)	TOTAL (N= 950)
	N (%)	N (%)	N (%)
Enfisema/EPOC	135 (31,2%)	193 (37,3%)	328 (34,5%)
FPI/NIU	187 (43,2%)	74 (14,3%)	261 (27,5%)
Fibrosis quística	9 (2,1%)	108 (20,9%)	117 (12,3%)
Otras EPID	33 (7,6%)	14 (2,7%)	47 (4,9%)
Bronquiectasias	0 (0,0%)	39 (7,5%)	39 (4,1%)
Linfangioleiomiomatosis	11 (2,5%)	17 (3,3%)	28 (2,9%)
RETX por SBO/DCIP	18 (4,2%)	2 (0,4%)	20 (2,1%)

HAPI	1 (0,2%)	18 (3,5%)	19 (2,0%)
Otros	5 (1,2%)	14 (2,7%)	19 (2,0%)
Déficit alfa-1-antitripsina	8 (1,8%)	10 (1,9%)	18 (1,9%)
Sarcoidosis	8 (1,8%)	9 (1,7%)	17 (1,8%)
SBO no relacionada con trasplante	5 (1,2%)	9 (1,7%)	14 (1,5%)
RETX por causa distinta a SBO/DCIP	6 (1,4%)	1 (0,2%)	7 (0,7%)
Enfermedad pulmonar ocupacional	4 (0,9%)	2 (0,4%)	6 (0,6%)
Enfermedad pulmonar reumatoide	2 (0,5%)	2 (0,4%)	4 (0,4%)
Otra HAP distinta a HAPI	1 (0,2%)	3 (0,6%)	4 (0,4%)
Enfermedad neoplásica	0 (0,0%)	2 (0,4%)	2 (0,2%)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI/NIU: fibrosis pulmonar idiopática/neumonía intersticial usual; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; RETX: retrasplante; SBO/DCIP: síndrome de bronquiolitis obliterante/disfunción crónica del injerto pulmonar; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

De acuerdo a las guías para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar, los potenciales candidatos deben ser capaces de entender el procedimiento, someterse al proceso de selección, esperar el tiempo necesario en lista de espera y estar en una condición física que permita predecir un beneficio tras el procedimiento (Roman, 2011). Siendo además monitorizados y evaluados periódicamente por parte de un equipo multidisciplinar para analizar los detalles de la enfermedad respiratoria, asegurando que la elección de TP es la única alternativa terapéutica, y controlar las comorbilidades preexistentes, incluyendo la hipertensión, diabetes, reflujo gastroesofágico, osteoporosis y/o enfermedades cardiovasculares, con el objetivo de optimizar los resultados del trasplante durante los periodos peri y postoperatorios (McCartney, 2008).

Dependiendo del componente fisiopatológico predominante pueden considerarse cuatro grandes grupos de enfermedades:

1) Enfermedades obstructivas del pulmón:

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las entidades que agrupa (asma obstructiva crónica, bronquitis obstructiva crónica, enfisema, bronquitis crónica con enfisema y EPOC no especificado) es la causa más frecuente de indicación de TP, suponiendo un tercio de los TP a nivel mundial (Yusen, 2016).

Definida como “...una enfermedad pulmonar prevenible y tratable, caracterizada por una limitación al flujo aéreo de forma permanente y progresiva, asociada a una pronunciada respuesta inflamatoria crónica de las vías aéreas frente a gases y partículas nocivas...” (GOLD, 2006). Desde el punto de vista patológico, se caracteriza por anomalías en las vías aéreas centrales y periféricas (bronquitis), y en el parénquima (enfisema) y vasculatura pulmonar, que conducen a las manifestaciones clínicas del EPOC: hipersecreción bronquial, disfunción ciliar, limitación del flujo aéreo e hiperinsuflación, anormalidades del intercambio gaseoso, hipertensión pulmonar y alteraciones sistémicas (Celli, 2004).

Aunque el diagnóstico de EPOC debe considerarse en cualquier sujeto con tos, expectoración productiva, disnea e historia de exposición a tabaco y tóxicos medioambientales, en aquellos sujetos que presentan limitación al flujo aéreo a una edad relativamente temprana (4ª y 5ª década) debe plantearse también la posibilidad de diagnóstico de déficit de α_1 -antitripsina (Celli, 2004).

La limitación al flujo aéreo es un criterio exclusivamente funcional, cuyo diagnóstico requiere de alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias (Celli, 2004), mientras que las manifestaciones sistémicas, entre las que se encuentran caquexia, pérdida muscular, osteoporosis, depresión, anemia y aumento del riesgo de patología coronaria, tienen un papel especialmente relevante en la calidad de vida y supervivencia de estos sujetos (GOLD, 2016).

2) Enfermedades pulmonares intersticiales difusas:

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) se caracterizan por ser un grupo heterogéneo de trastornos de etiología variada, con alteraciones de las estructuras alveolo-intersticiales, y manifestaciones clínicas, radiográficas, fisiológicas y patológicas similares. Comprenden diferentes subcategorías histopatológicas que difieren en pronóstico y respuesta al tratamiento (ATS/ERS, 2002; Travis, 2013).

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la EPID más frecuente, con una prevalencia estimada de 13 y 20 casos/100.000 habitantes en mujeres y hombres respectivamente (Xaubet, 2013). Se presenta típicamente a partir de la quinta-sexta década, sin clara etiología desencadenante, aunque factores

como el tabaquismo, el reflujo gastroesofágico, la exposición a partículas medioambientales y/o agentes microbiológicos, parecen actuar como potenciales factores de riesgo.

Caracterizada por una restricción pulmonar que conduce a una insuficiencia respiratoria severa de mal pronóstico; la supervivencia media desde el momento del diagnóstico de FPI es de 2 a 3 años, siendo <20-30% los sujetos que sobreviven más de 5 años, con una elevada mortalidad en lista de espera (Raghu, 2015).

3) Enfermedades supurativas:

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno hereditario de transmisión autonómica recesiva consecuencia de la herencia de dos genes defectuosos del regulador transmembrana de la FQ (CFTR). La mutación del gen CFTR ocasiona la ausencia o disfunción del CFTR, causando un desbalance iónico de las secreciones epiteliales caracterizándose por la producción de moco espeso y deshidratado (Derichs, 2013).

Se han identificado más de 1500 mutaciones permitiendo entender la amplia variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad que puede variar desde sinusitis crónica hasta patología hepato-biliar y pulmonar extensa (Farrell, 2008). Los avances en el diagnóstico y tratamiento de la FQ, especialmente a nivel nutricional, de fisioterapia y tratamiento antibiótico/antiinflamatorio, han permitido aumentar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes (Davis, 1996); no obstante, el trasplante continúa siendo una de las principales alternativas terapéuticas de la FQ, especialmente en aquellos sujetos con una predicción de supervivencia menor del 50% en 2 años y una limitación funcional según la New York Heart Association (NYHA) clase III y IV (Weill, 2015).

Dentro del grupo de enfermedades supurativas también se incluyen las bronquiectasias no asociadas a FQ (dilataciones anómalas de los bronquios y bronquiolos que resultan en tos crónica, retención de secreciones e infecciones recurrentes) (O'Donnell, 2008).

4) Enfermedades del árbol vascular pulmonar:

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad definida por la presencia de una presión arterial pulmonar media (PAPm) en reposo ≥ 25 mmHg (Hoeper, 2013). Inicialmente clasificada en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar secundaria, actualmente se distinguen distintos subtipos dependiendo de las características patológicas, hemodinámicas y de manejo (Simonneau, 2013).

La remisión de los pacientes a TP con HAP está íntimamente relacionada con el deterioro clínico rápido y progresivo, y la falta de respuesta a las alternativas terapéuticas (prostanoides, receptores agonistas de la endotelina, o inhibidores de la fosfodiesterasa) (Weill D, 2015).

5) Otras condiciones de trasplante:

Una parte pequeña de pacientes candidatos a trasplantes también la constituyen los pacientes retrasplantados por fallo del trasplante previo, ya sea por rechazo agudo como por la presencia de disfunción crónica del injerto.

En ocasiones, el TP puede plantearse como última alternativa terapéutica en pacientes con adenocarcinoma in situ o mínimamente invasivo (Perrot, 2004). Además de existir un grupo cada vez más numeroso de pacientes con disfunción multi-orgánica que requieren de la combinación de varios trasplantes. Desde la combinación de trasplante cardio-pulmonar, a aquellos que requieren trasplante toraco-abdominal, incluyendo con frecuencia hepático-pulmonar y pulmonar-renal (Weill, 2015).

F. Supervivencia, calidad de vida e impacto económico.

La supervivencia de los receptores constituye el principal resultado del TP (De Meester, 2001). De acuerdo a los registros de la ISHLT, la mediana del tiempo de supervivencia de TP primario en adultos se sitúa en 5,7 años, pudiéndose observar un incremento progresivo de la misma en diferentes periodos; desde 4,3 años entre 1990-1997 hasta 6,3 años entre 2005-2012 (Yusen, 2014) ([Figura 7](#)).

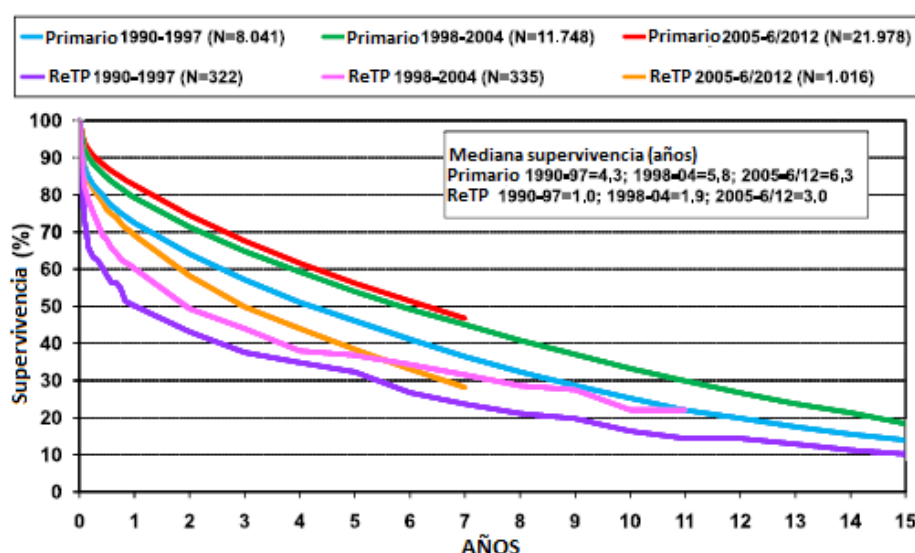


Figura 7: Supervivencia mundial del TP primario y trasplante por periodo (Fuente: ISHLT)

La curva de supervivencia se caracteriza por un descenso más abrupto durante el primer año, suavizándose en los años sucesivos. Las mejoras en la misma se atribuyen a las mejoras en la técnica quirúrgica, el manejo perioperatorio, la profilaxis antibiótica y la selección de donantes y receptores durante el periodo perioperatorio (Studer, 2004). Traduciéndose en una probabilidad de supervivencia del 88% a los tres meses, 80% al año, 65% a los tres años, 53% a los 5 años y 32% a 10 años (Yusen, 2014).

Las causas principales de mortalidad deben considerarse según el momento del periodo pos-trasplante, siendo las infecciones la principal causa de mortalidad y morbilidad en el primer año, mientras que el rechazo crónico es el que se postula como principal causa de muerte a largo plazo (Tabla 2).

Tabla 2: Principales causas de muerte en TP primario de adultos en el mundo (1992-2013). Fuente: ISHLT (Disponible en: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>. Última consulta: 06/07/2016)

CAUSA DE MUERTE	0-30 días	31 d- 1 año	>1-3 años	>3-5 años	>5-10 años	>10 años
Fallo primario del injerto	702 (24,2)	844 (16,6)	906 (18,9)	493 (18,0)	558 (17,1)	181 (16,6)
Infección por CMV	0 (0,0)	116 (2,3)	48 (1,0)	7 (0,3)	4 (0,1)	1 (0,1)
Otras infecciones	550 (18,9)	1.803 (35,4)	1.041 (21,7)	506 (18,4)	586 (18,0)	182 (16,7)
Rechazo agudo	96 (3,3)	93 (1,8)	75 (1,6)	17 (0,6)	18 (0,6)	2 (0,2)
Rechazo crónico (SBO)	8 (0,3)	233 (4,6)	1.230 (25,6)	804 (29,3)	806 (24,7)	219 (20,1)
Enfermedades malignas	6 (0,2)	258 (5,0)	469 (9,7)	342 (12,4)	508 (15,5)	170 (15,6)
Causas cardiovasculares	329 (11,3)	257 (5,0)	210 (4,4)	138 (5,0)	182 (5,6)	83 (7,6)
Otras ^a	1.214 (41,8)	1.494 (29,3)	823 (17,1)	139 (5,0)	601 (18,5)	254 (23,2)

TOTAL	2.905	5.098	4.797	2.746	3.263	1.092
--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

Datos expresados en N (%). SBO: Síndrome de Bronquiolitis Obliterante; CMV: Citomegalovirus;
^aOtras incluyen: fallo respiratorio, embolismo pulmonar, dehiscencia, fallo multiorgánico, fallo renal, trastornos hematológicos, causas cerebrovasculares, causas técnicas y otras causas sin especificar.

En el caso de España, las cifras de supervivencia se encuentran en el 79,9% a los tres meses, 71,7% al año y 60,1% a los tres años. Siendo la infección la principal causa de mortalidad antes y después del primer año según el análisis de los trasplantes realizados entre 2006 y 2010 (Coll, 2013) ([Tabla 3](#)).

Tabla 3: Principales causas de muerte en TP primario de adultos en España (2006-2010). (Fuente: ONT)

CAUSA DE MUERTE	0-30 días	31 días - 1 año	>1 año
Fallo primario del injerto	17 (13,3)	3 (2,4)	0 (0,0)
Infección por CMV	0 (0,0)	5 (3,9)	1 (1,3)
Otras infecciones	25 (19,5)	58 (45,7)	29 (37,7)
Rechazo agudo	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)
Rechazo crónico (SBO)	0 (0,0)	1 (0,8)	15 (19,5)
Enfermedades malignas	0 (0,0)	5 (3,9)	10 (13,0)
Causas cardiovasculares	18 (14,1)	3 (2,4)	0 (0,0)
Otras^a	68 (53,2)	50 (39,4)	22 (28,6)
TOTAL	128	127	77

Datos expresados en N (%). SBO: Síndrome de Bronquiolitis Obliterante; CMV: Citomegalovirus;
^aOtras incluyen: fallo respiratorio, embolismo pulmonar, dehiscencia, fallo multiorgánico, fallo renal, trastornos hematológicos, causas cerebrovasculares, causas técnicas y otras causas sin especificar.

Aunque la supervivencia es la forma más directa de estimar los resultados del trasplante, otros criterios como la calidad de vida y los costes del trasplante se han convertido también en objetos de interés y estudio.

Una reciente revisión sistemática, indicaba que pese a la ausencia de un "gold standard" para la evaluación de la calidad de vida de los pacientes trasplantados, existe un consenso en que el trasplante ocasiona una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud, especialmente en las áreas de actividad física y participación en actividades sociales, con menores restricciones en relación al estado basal pre-trasplante, manteniéndose estas ventajas hasta 3-5 años pos-trasplante. La presencia de efectos adversos de la medicación, el desarrollo de síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO), el dolor y la aparición de comorbilidades son factores que de forma constante

reducen significativamente los resultados de estos pacientes, favoreciendo la aparición de síntomas depresivos (Seiler, 2016).

En un estudio canadiense sobre el impacto económico del TP, se han estimado costes con resultados que varían desde 25.188 \$ a 153.032 \$ en términos de coste-efectividad (ACE), y costes de 28.150 \$ a 137.495 \$ en términos de coste-utilidad (ACU), según el tiempo en lista de espera y la supervivencia tras el trasplante, concluyendo que, aunque el TP es más costoso que el manejo conservador, los costes del mismo son aceptables tanto en términos clínicos como de calidad de vida (Vasiliadis, 2005).

G. Manejo tras el trasplante

La aproximación inicial tras el procedimiento quirúrgico llevada a cabo los primeros días en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) requiere de un estricto seguimiento del paciente, vigilancia hemodinámica, control de la función renal, vigilancia funcional del implante, y administración de terapia inmunosupresora y profilaxis infecciosa. No obstante, hasta ahora existe un déficit de guías oficiales para el manejo del TP en el periodo postoperatorio temprano, basándose la mayoría de las estrategias terapéuticas en opiniones de expertos adaptadas a protocolos definidos por los propios centros trasplantadores de acuerdo a su experiencia (Leal, 2014; Schuurmans, 2013; Kreis, 2006).

1) Vigilancia hemodinámica:

Es preciso mantener una presión de perfusión adecuada en todos los órganos, manteniendo en todo momento el equilibrio hidroelectrolítico, la glucemia y ácido-base, vigilando la función renal y haciendo un uso cauto de los diuréticos para evitar desbalances hemodinámicos que puedan conducir a un fracaso renal prerrenal.

2) Manejo respiratorio:

El pulmón implantado se caracteriza por un estado de denervación que produce una reducción de la frecuencia respiratoria, disminución del reflejo tusígeno, alteración del transporte mucociliar, y ausencia de drenaje linfático adecuado que predispone a la aparición de edema pulmonar, siendo

además recomendable que todos los pacientes mantengan una estrategia de ventilación protectora para no dañar la anastomosis bronquial (Kreis, 2006).

3) Profilaxis antimicrobiana:

Es fundamental extremar las medidas de asepsia y antisepsia en el manejo de estos pacientes, además de la administración de profilaxis antibiótica con el fin de evitar infecciones tanto basales como oportunistas.

Se recomienda iniciar una profilaxis antibacteriana en todos los sujetos desde el periodo intraoperatorio mediante antibióticos de amplio espectro, iniciando posteriormente la terapia antimicótica y antivírica a la semana pos-trasplante (Schuurmans, 2013).

La infección por citomegalovirus (CMV) tiene graves implicaciones en la morbimortalidad de los pacientes con TP, siendo la segunda causa de neumonía después del origen bacteriano además de asociarse con la aparición de rechazo crónico y SBO. La profilaxis universal se hace imprescindible desde el primer día posoperatorio (Leal, 2014).

4) Terapia inmunosupresora:

Uno de los principales avances de la supervivencia en el TP ha sido las mejoras en el tratamiento inmunosupresor. Los principales aspectos considerados en la terapia inmunosupresora tienen en cuenta que la inmunoreactividad frente al injerto es máxima hasta los 6 meses decreciendo con el tiempo, es preferible la combinación de varios fármacos que actúen sobre distintos puntos de la cascada inmunológica y se debe evitar un exceso de inmunosupresión que favorezca la aparición de efectos adversos, infecciones y neoplasias (Korom, 2009).

Los protocolos de inmunosupresión pueden dividirse en tres fases, considerando, inducción, tratamiento del rechazo y mantenimiento. La terapia de inducción se basa en el empleo de agentes inmunosupresores potentes en la fase de pos-trasplante inmediato ([Tabla 4](#)). Existiendo evidencia en la reducción del número de episodios de rechazo y una mayor supervivencia a largo plazo, aunque sin tener un efecto significativo en la prevención de SBO (Korom, 2009).

Tabla 4: Agentes empleados en la fase de inducción en la inmunosupresión pos-trasplante pulmonar.

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS
Anticuerpos monoclonales frente a IL-2		
<i>Basiliximab</i>	Inhibe la proliferación de linfocitos T mediada por IL-2	Ocasionalmente hipersensibilidad
<i>Alentuzumab</i>	Depleción linfocitaria T y B	Linfopenia
Anticuerpos policlonales		
<i>GAT</i>	Depleción linfocitaria	Linfopenia Síndrome de liberación de citoquinas
<i>OKT3</i>	Bloqueo de la activación de linfocitos T y depleción linfocitaria	Linfopenia Síndrome de liberación de citoquinas

IL-2: Interleucina 2; GAT: Globulina Anti-timocito; OKT3: Anticuerpo monoclonal murino frente a la molécula CD3 humana.

En el caso de rechazo agudo, el tratamiento se basa en bolus de corticoides (500 a 1000 mg/día) durante 3 a 5 días, seguido de un incremento temporal de las dosis de mantenimiento durante unas semanas y/o modificación de la pauta inmunosupresora (Korom, 2009).

La terapia de mantenimiento se caracteriza por la combinación de varios fármacos, generalmente triple terapia, pudiendo dividir las alternativas de tratamiento según su mecanismo de acción (Tabla 5).

Tabla 5: Agentes empleados en la fase de mantenimiento en la inmunosupresión pos-trasplante pulmonar.

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS
Corticoides		
<i>Metilprednisolona</i>	Supresión de las prostaglandinas, reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias (histamina/bradiquinina), reducción de la permeabilidad vascular.	Diabetes Síndrome de Cushing Osteoporosis Retraso en la cicatrización
Inhibidores de la calcineurina		
<i>CsA</i>	Previene la activación y proliferación de los linfocitos T por inhibición de la producción de citoquinas (IL-2, IL-4, IFN- γ , TNF- α)	Nefrotoxicidad Hipertensión Hipercolesterolemia Hiperplasia gingival Hirsutismo
<i>FK506</i>	Previene la activación y proliferación de los linfocitos T por inhibición de la producción de citoquinas	Nefrotoxicidad Diabetes Neurotoxicidad

		Hipertensión Hipercolesterolemia (menos que CsA)
Bloqueantes de la síntesis de ácidos nucleicos		
MMF	Inhibe la proliferación de linfocitos T por bloqueo de la síntesis de nucleótidos	Mielosupresión, anemia Vómitos, diarrea
Aza	Inhibe la proliferación de linfocitos T por bloqueo de la síntesis de nucleótidos	Vómitos, diarrea Supresión médula ósea
Inhibidores de la mTOR		
Sirólimus	Inhibe la proliferación de linfocitos T por detención en la fase G1 del ciclo celular	Retraso en la cicatrización Hiperlipidemia Rash cutáneo Mielosupresión Síndrome hemolítico urémico Toxicidad pulmonar
Everólimus	Inhibe la proliferación de linfocitos T por detención en la fase G1 del ciclo celular	Retraso en la cicatrización Mielosupresión Hipercolesterolemia Toxicidad pulmonar

CsA: Ciclosporina A; FK506: Tacrólimus; MMF: Micofenolato mofetil; Aza: Azatioprina; mTOR: Mammalian target of rapamycin inhibitors; IL-2: Interleucina 2; IL-4: Interleucina 4; IFN- γ : Interferón gamma; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

5) Rehabilitación:

Una vez lograda la extubación del paciente se plantean nuevos objetivos de manejo del paciente mediante la fisioterapia respiratoria temprana orientados a la movilización de secreciones, mejora de la tos, prevención de atelectasias y recuperación del patrón respiratorio. Ejercicios de relajación y tonificación muscular, mejora postural y del equilibrio, así como recuperación progresiva de la fuerza muscular y de la actividad física son fundamentales para lograr la independencia funcional de los pacientes tras el trasplante (Schuurmans, 2013; Wickerson, 2016).

6) Otras medidas:

La optimización de la medicación requiere constantes ajustes, tanto para el tratamiento, como la prevención de potenciales complicaciones.

La analgesia adecuada es fundamental, especialmente en el posoperatorio inmediato mediante opioides en combinación con

paracetamol, además de la utilización de fármacos antidepresivos y ansiolíticos si es preciso.

La utilización de procinéticos en el tratamiento de la gastroparesia y el empleo de medidas antirreflujo es una prioridad en la fase posoperatoria inmediata tanto para evitar del reflujo gastroesofágico (ERGE) como las complicaciones por aspiración.

Una vez es trasladado el paciente a planta, es fundamental su educación en relación a su medicación, nutrición, estilos de vida y autoevaluación (peso, presión arterial, función respiratoria).

Tras el alta, los objetivos del seguimiento se centran en la detección temprana de complicaciones, control de la función pulmonar y detección precoz del empeoramiento funcional con investigación temprana de signos de infección o rechazo del injerto, lo que incluye la realización de broncoscopia, lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial (Schuurmans, 2013).

H. Complicaciones post-trasplante

Tras el TP se producen múltiples cambios fisiopatológicos que pueden condicionar la aparición de posibles complicaciones. Estas, pueden aparecer en cualquier momento del periodo postoperatorio, siendo fundamental el continuo seguimiento de los pacientes que permita la identificación y resolución de las mismas de forma precoz (Arcasoy, 2006).

Podemos considerar dos grandes grupos de complicaciones, pulmonares y no pulmonares.

1) Complicaciones pulmonares:

1.1. Disfunción primaria del injerto. Conocido también por Síndrome de isquemia-reperfusión del injerto, constituye la principal causa de muerte dentro de los 30 primeros días post-trasplante junto a las infecciones no CMV, las causas cardiovasculares y técnicas de la cirugía (Lund, 2015).

1.2. Rechazo del trasplante. Una de las complicaciones más significativas del TP en términos de morbilidad y mortalidad, puede manifestarse en forma de rechazo humoral, rechazo agudo y rechazo crónico/SBO.

- Rechazo humoral: Ocasionado por la presencia de anticuerpos circulantes frente al órgano trasplantado. Es una entidad con cada vez mayor reconocimiento. Su mecanismo lesional parece relacionarse con la activación de la cascada de complemento que favorece la lesión endotelial y producción de moléculas pro-inflamatorias, caracterizado por la presencia de endotelitis, alteraciones inmunohistoquímicas del complemento y una pobre respuesta a corticoides con mejoría tras plasmaféresis (Martinu, 2009).
- Rechazo agudo: Este tipo de rechazo es muy frecuente, de manera que la mayoría de los pacientes pueden experimentar algún grado de rechazo agudo en algún momento de su evolución, requiriendo ser tratados hasta un tercio de los mismos en el transcurso del primer año pos-trasplante (Yusen, 2015).

La mayor susceptibilidad del pulmón a agresiones externas con una exposición continua a agentes infecciosos y alérgenos medioambientales parece favorecer una activación continua de los linfocitos T helper que contribuye al daño del órgano y pérdida de la función. El diagnóstico se basa en la detección de infiltrados mononucleares perivasculares y peribronquiales que permiten la clasificación de los distintos grados de rechazo agudo (Martinu, 2009).

Para el diagnóstico se precisa la realización de biopsia transbronquial mediante fibrobroncoscopia. En ocasiones el diagnóstico histológico no es posible, por lo que ante una sospecha clínica alta puede asumirse la presencia de rechazo e iniciar tratamiento empírico, especialmente considerando que la presencia de rechazo agudo constituye uno de los principales factores de riesgo para desarrollar SBO. La mejoría clínica y radiológica apoya el diagnóstico, mientras que en ausencia de respuesta, la repetición de la biopsia permite evaluar histológicamente la mejora del rechazo o plantear otras enfermedades (Martinu, 2009).

- Rechazo crónico: El rechazo crónico del trasplante continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad del TP a largo plazo (Yusen, 2015). Puede deberse a rechazo crónico de la vía aérea, denominada bronquiolitis obliterante (BO), o rechazo crónico vascular, este último caracterizado por la esclerosis progresiva de la íntima de las arterias y venas pulmonares.

La BO, y el síndrome clínico asociado, el síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO), son las formas más frecuentes de manifestación del rechazo crónico. Clínicamente se manifiesta por un empeoramiento progresivo de las pruebas funcionales con reducción del volumen espiratorio forzado en el primer minuto (VEF₁) <80%, presencia de dilatación bronquial, atenuación en vidrio delustrado y atrapamiento aéreo en las pruebas de imagen, junto a infecciones/colonizaciones de las vías aéreas (Belperio, 2009). Pese al tratamiento, el SBO es con frecuencia progresivo pese a las intervenciones, con una mortalidad en torno al 25-30%.

Desde 2011, se identificó un subgrupo de pacientes que representan aproximadamente el 30% de los pacientes previamente clasificados como SBO y que se caracterizan por un deterioro clínico y funcional más agresivo y con mayor impacto sobre la supervivencia del paciente denominado síndrome restrictivo del injerto (RAS) (Juarros, 2016).

1.3. Hiperinsuflación del pulmón nativo. Complicación única del trasplante unipulmonar en pacientes con enfisema, entre los factores predisponentes en el sujeto receptor se han descrito un VEF₁ reducido, elevado volumen residual, elevada presión arterial pulmonar media y presencia de enfisema bulloso. En situaciones de hiperinsuflación crónica, estrategias como cirugía de reducción de volumen pueden ser alternativas empleadas con éxito (Arcasoy, 2006).

1.4. Recurrencia de la enfermedad. Complicación poco usual, se han descrito casos en sujetos con indicaciones de TP poco habituales (Arcasoy, 2006).

1.5. *Complicaciones de la anastomosis.* Las mejoras en las técnicas quirúrgicas han reducido su incidencia, aunque estas pueden producirse a dos niveles: grandes vasos y vía aérea.

- Complicaciones vasculares: Entre las complicaciones vasculares se puede producir sangrado, trombosis y estenosis.
- Complicaciones de la vía aérea: Entre las más frecuentes se encuentran la estenosis, necrosis bronquial y dehiscencia de sutura, traqueo y bronquio-malacia, infección focal, aparición de tejido exofítico de granulación o fístulas (Santacruz, 2009).

1.6. *Complicaciones infecciosas.* Causa fundamental de mortalidad y morbilidad. Las tasas de infección entre los pacientes trasplantados pulmonares es superior a las tasas del resto de trasplantes de órgano sólido. Teorías causales incluyen una exposición mayor a tóxicos externos y una mayor agresividad en la terapia inmunosupresora (Kotloff, 2004).

- Infecciones bacterianas: Las infecciones del tracto respiratorio inferior son la principal causa de complicaciones infecciosas, especialmente en el primer mes post-trasplante, con una incidencia en torno al 16%. La *Pseudomona aeruginosa* es el microorganismo aislado con más frecuencia, tanto en infecciones precoces como tardías. Además de la terapia inmunosupresora otros factores favorecedores incluyen: ventilación mecánica prolongada, reducción del reflejo tusígeno, interrupción del drenaje linfático, e isquemia de la mucosa bronquial con reducción del aclaramiento mucociliar.
- Citomegalovirus (CMV): Es el patógeno de origen vírico más frecuente aislado en el periodo postoperatorio entre el primer y tercer mes post-trasplante. Se asocia con una elevada tasa de sobreinfecciones bacterianas y fúngicas pese a las mejoras en el tratamiento antiviral, además de estar implicado en el desarrollo del SBO. El tratamiento estándar recomendado incluye 2-3 semanas de ganciclovir 5mg/kg/12h, ajustado en caso de insuficiencia renal.

Las medidas de prevención más importantes son el empleo de donantes seronegativos, detección de CMV en sangre e instauración de profilaxis universal con ganciclovir durante tres meses al momento del trasplante.

- *Aspergillus*: Es la infección oportunista por hongos más prevalente. Hasta un 29-46% de los sujetos trasplantados presentan colonización de las vías aéreas.

1.7. *Sangrado*. El empleo de circulación extracorpórea (CEC) durante la cirugía y la presencia de adherencias pleurales parecen favorecer la aparición de alteraciones de la coagulación (Leal, 2014).

2) Complicaciones no pulmonares:

2.1. *Complicaciones gastrointestinales*. El ERGE es una complicación con frecuencia descrita antes del trasplante y que empeora tras el mismo (Arcasoy, 2006). Relacionándose también con una mayor aparición de SBO (McCartney, 2008).

Manifestaciones como dispepsia, náuseas, o anorexia pueden aparecer en relación con lesión vagal tras la cirugía o consecuencia de la terapia con ciclosporina. Los cambios dietéticos, uso de fármacos procinéticos o cambios en la inmunosupresión resultan buenas alternativas terapéuticas. Otras complicaciones más severas incluyen la obstrucción intestinal, perforación intestinal, colecistitis, diverticulitis, pancreatitis, úlceras gastrointestinales, colitis pseudomembranosa, colitis isquémica, apendicitis, neoplasias, o bezoar gástrico, este último específico de los pacientes con FQ (Arcasoy, 2006).

2.2. *Complicaciones hematológicas*. La complicación hematológica más frecuente es la citopenia, generalmente debida a la supresión de la médula ósea secundaria al régimen inmunosupresor. No obstante, es importante descartar otras causas como la infección por CMV, virus de Epstein-Barr (VEB) o Parvovirus B19.

El síndrome linfoproliferativo post-trasplante (SLPT) es una complicación relativamente rara caracterizado por la proliferación anormal de células B.

Con una incidencia estimada entre el 2.5 y 8,3%, el SLPT tiende a manifestarse en el primer año tras el trasplante (Kotloff, 2004). Otras complicaciones descritas incluyen la microangiopatía trombótica que origina una hemólisis microangiopática, trombocitopenia severa y disfunción multiorgánica, o la hipogammaglobulinemia que ocasiona un riesgo aumentado de infecciones, bacteriemias y neumonía (Arcasoy, 2006).

2.3. Complicaciones cardiovasculares y endocrinológicas: La hipertensión, hiperlipidemia o diabetes mellitus se han descrito como complicaciones a largo plazo en relación con el régimen inmunosupresor, especialmente por el uso de calcineurínicos y corticoides. La insuficiencia renal aguda se relaciona con un aumento de la mortalidad en el primer año post-trasplante (Arcasoy, 2006; Kotloff, 2004).

2.4. Complicaciones neurológicas. Pueden ocurrir hasta en un cuarto de los pacientes trasplantados. La mayor parte asociadas a efectos adversos de la inmunosupresión, en particular los calcineurínicos, manifestándose en forma de tremor, cefalea y parestesias. La leuco-encefalopatía es una de las formas más graves en forma de confusión, afasia, hemiplejía, tetraplejía, ceguera cortical y coma. El infarto cerebral agudo se ha descrito en un 5% de la población trasplantada pulmonar, generalmente de origen embólico, ya sea gaseoso tras cierre de la anastomosis arterial o favorecido por trombosis venosa pulmonar (Kotloff, 2004).

2.5. Alteraciones del musculoesqueléticas. Existe una alta prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, a lo que se añade una pérdida de masa ósea acelerada tras el trasplante que favorece la aparición de fracturas por debilidad que comprometen los resultados del trasplante (Kotloff, 2004; McCartney, 2008).

La miopatía es una complicación frecuente en los pacientes críticos, con afectación tanto muscular como nerviosa distal, ocasionando debilidad severa de las extremidades, prolongación de la estancia en REA y encamamiento. Entre los factores de riesgo descritos se encuentran la gravedad de la enfermedad de base, la presencia de disfunción renal,

nutrición parenteral, albumina en suero baja, hiperglucemia, terapia inmunosupresora con corticoides, y uso de vasopresores y catecolaminas. El tratamiento y prevención mediante programas de rehabilitación específica implica la participación activa de los servicios de Rehabilitación favoreciendo la movilización de la cama lo antes posible, mejora postural del paciente y fortalecimiento muscular (Leal, 2014; Ramos, 2017).

2.6. *Neoplasias*: La profunda inmunosupresión puede favorecer el desarrollo de neoplasias, especialmente neoplasias cutáneas y el previamente mencionado SLPT. Se ha descrito también la aparición de neoplasias en el pulmón nativo en caso de trasplante unipulmonar (Kotloff, 2004), así como neoplasias de colon o vejiga (McCartney, 2008).

La incidencia de complicaciones puede variar dependiendo del tipo de enfermedad previa; se ha descrito mayor incidencia de infecciones en los pacientes trasplantados por FQ, mientras que en pacientes con alteraciones cardiopulmonares complejas no es inusual el sangrado postoperatorio. Aquellos con HAP severa tienen aumentado el riesgo de síndrome isquemia-reperfusión, mientras que en el caso de pacientes trasplantados de donantes más mayores el riesgo de disfunción del injerto agudo o crónico es mayor (Studer, 2004).

OSTEOPOROSIS EN EL TRANSPLANTE

A. Definición de osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad ósea caracterizada por una baja masa ósea y deterioro micro-estructural del tejido óseo que ocasiona el aumento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a fracturas (WHO, 2003).

El método más fiable para evaluar la presencia de osteoporosis en la actualidad es la medida de la masa ósea. La masa ósea o densidad mineral ósea (DMO) de una región del esqueleto depende directamente del área a medir y de la densidad de tejido mineralizado dentro del periostio en esa área. De acuerdo a los criterios de la organización mundial de la salud (OMS), se expresa en gramos de mineral por área (g de hidroxapatita/cm²) y puede ser evaluada mediante absorciometría radiológica de doble energía (DXA).

El diagnóstico de osteoporosis se basa en la medida de la DMO y en cada desviación estándar (DE) que la medición de DMO de un sujeto difiere de la media de masa ósea máxima o pico de masa ósea (PMO) de la población de adultos jóvenes del mismo sexo (T-Score). Permitiendo el diagnóstico de osteoporosis en el ámbito poblacional la definición de un umbral del T-score junto a la presencia de fracturas previas (WHO, 2003).

B. Fisiología del hueso.

1) Estructura del hueso:

El esqueleto humano adulto está compuesto por 213 huesos, formados mediante un proceso denominado "modelado" (variación de la forma y el tamaño del hueso) y renovados constantemente por un proceso conocido como "remodelado" (renovación-reparación) (Dempster, 2007). Resultado del balance entre el "modelado" y "remodelado óseo" se produce un aumento de los valores de la masa ósea durante la infancia y adolescencia hasta alcanzar la masa ósea máxima o PMO al final del periodo de crecimiento, no observándose crecimientos significativos posteriormente entre la tercera y quinta década de la vida (Bonjour, 2009).

Macroscópicamente se distinguen dos tipos principales de huesos: hueso cortical que corresponde al 80% del esqueleto adulto y hueso esponjoso correspondiente al 20% restante. Microscópicamente está compuesto por unidades estructurales básicas llamadas osteonas (sistema de Havers en el hueso cortical) (Figura 8).

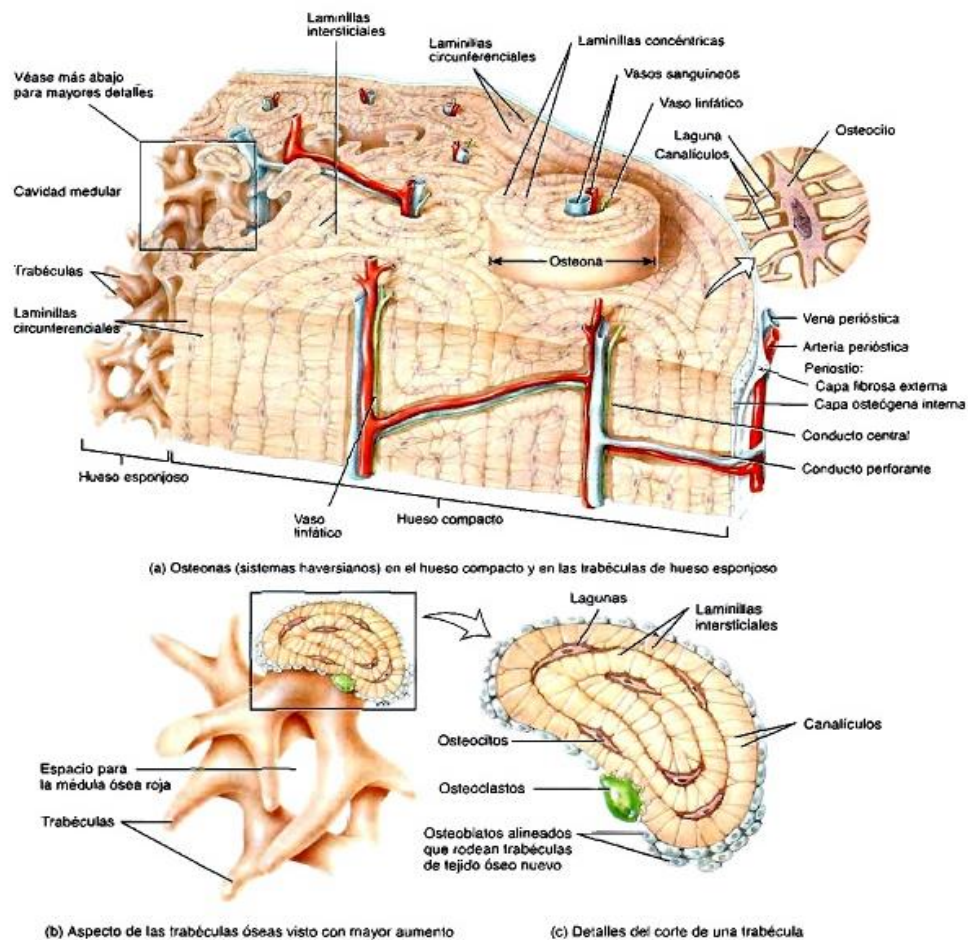


Figura 8: Microestructura del hueso esponjoso y hueso cortical.

(Fuente: <http://www.anatolandia.com/2015/08/el-sistema-esqueletico-tejido-oseo.html> Último acceso: 13/07/2016)

Histológicamente, el hueso es un tejido conectivo especializado, compuesto por un componente mineral inorgánico, una matriz ósea orgánica u osteoide, y células óseas de origen mesenquimal.

1.1. Componente mineral: El componente mineral, hidroxapatita cálcica ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), constituye el 50-70% del hueso, proporcionándole la rigidez mecánica y fuerza para soportar cargas. En este mineral se alojan el 99% del calcio (Ca), 85% del fósforo (PO_4), 65% del sodio (Na) y magnesio (Mg) del cuerpo (Guadalix-Iglesias, 2009).

1.2. *Matriz ósea orgánica*: Constituida en un 90% por fibras de colágeno tipo I responsable de fijar y orientar otras proteínas encargadas de la precipitación de hidroxapatita. El 10-15% restante está constituido por proteínas no colagenosas (Gehron-Robey, 2007):

1.3. *Componente celular*: Las células óseas son responsables de mantener la integridad estructural, bioquímica y mecánica del hueso, así como la homeostasis mineral. Las principales poblaciones celulares óseas están constituidas por células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos (Aubin, 2007; Ross, 2007).

- Células osteoprogenitoras. Células precursoras pluripotenciales, contribuyen a mantener la población de osteoblastos en respuesta a diferentes factores reguladores, hormonas y moléculas de señalización.
- Osteoblastos. Localizados en la superficie del hueso son responsables de la síntesis de la matriz ósea secretando colágeno tipo I y proteínas especializadas de la matriz ósea.
- Osteocitos: Responsables del sostén de la estructura ósea y de las funciones metabólicas, corresponden a la fase de diferenciación terminal de los osteoblastos. Se localizan en lagunas dentro del hueso mineralizado presentando prolongaciones citoplasmáticas que permiten su unión con las células adyacentes y los osteoblastos de superficie. Estas uniones comunicantes parecen tener una función mecano-sensitiva generando respuestas de formación y resorción frente a las fuerzas mecánicas.
- Osteoclastos. La exclusiva célula encargada de la resorción ósea, forma parte de la familia de los monocitos, macrófagos y células multinucleadas. En su génesis son imprescindibles dos citoquinas: el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANK-L) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) que favorecen el reclutamiento fisiológico de los osteoclastos y contribuyen a su proliferación, supervivencia y diferenciación.

La comunicación entre osteoblastos y osteoclastos está regulada por múltiples hormonas circulantes entre las que se encuentran la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃], también llamada calcitriol, hormonas esteroideas sexuales, así como citosinas como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) e interleucinas que regulan tanto la formación, como su actividad y apoptosis.

2) Remodelado óseo y homeostasis mineral:

El proceso de remodelado óseo es el mecanismo implicado en la renovación de hueso, mediante la sustitución continuada de hueso desgastado por otro nuevo y la regulación de la homeostasis mineral al proporcionar acceso a los almacenes de Ca y PO₄ del esqueleto.

2.1. Ciclo de remodelado óseo: El ciclo de remodelado consta de cuatro fases diferenciadas: la activación, la resorción, la proliferación y la formación, con una duración aproximada de cien días, y una tasa de renovación para todo el esqueleto de un 8% al año (Ruiz-Mezcua, 1996). Requiere de la participación de un grupo de células denominado unidad de remodelado óseo (URO) constituida por el acoplamiento de osteoclastos y osteoblastos que realizan la resorción de hueso antiguo y la posterior formación de hueso nuevo (Figura 9) (Qin, 2014).

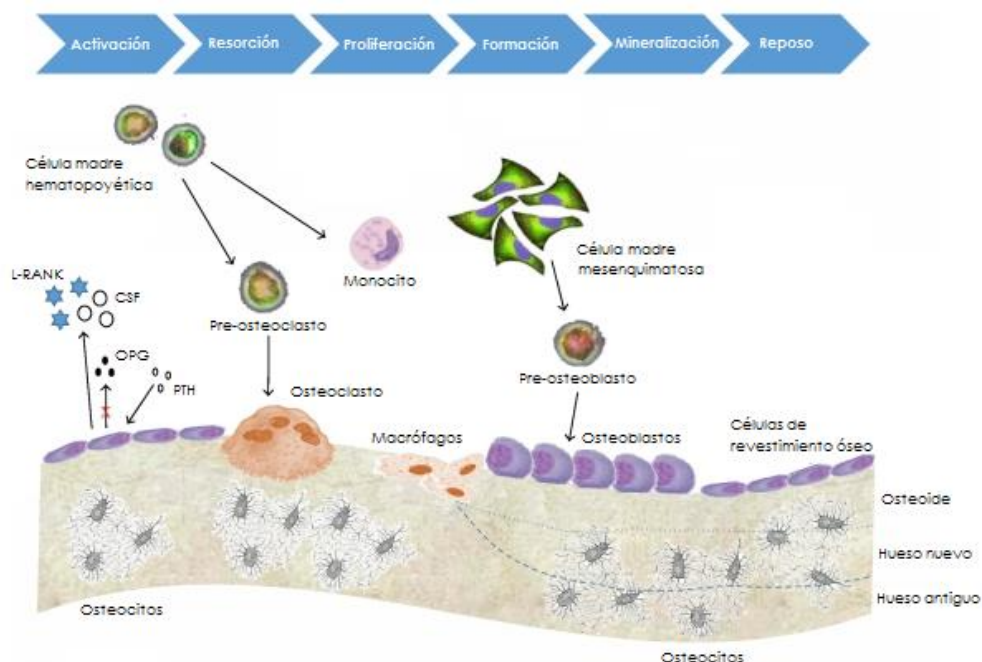


Figura 9: Fases del remodelado óseo. (Fuente modificada de: Qin YX, 2014)

La activación constituye el primer paso del remodelado, con la captación de precursores de osteoclastos mono-nucleados a partir de la estirpe de monocitos-macrófagos en circulación. Los pre-osteoclastos se unen a la matriz ósea mediante receptores de integrina y péptidos de la matriz ósea, creando una zona de sellado anular.

En la fase de resorción, bombas de protones de la membrana del osteoclasto transfieren protones a la cavidad de resorción reduciendo el pH en su interior. Mediante la acidificación del medio y la secreción de enzimas como captesina K, metaloproteinasas de matriz (MMP-9), gelatinasa y la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRACP), el osteoclasto disuelve y digiere las fases mineral y orgánica de la matriz, creando las cavidades denominadas lagunas de Howship.

La fase de proliferación se inicia con la apoptosis del osteoclasto y ocupación de la cavidad de resorción por células mononucleares, osteocitos y pre-osteoblastos reclutados para la fase de formación. El envío de señales por parte de los osteoclastos para captar osteoblastos estimula la proliferación y diferenciación de estos últimos. Entre los factores implicados se encuentran factores de crecimiento derivados de la matriz como el factor de transformación de crecimiento (TGF- β), los factores de crecimiento insulínicos (IGF-I y II), proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF) y factores de crecimiento de fibroblastos (FGF).

Finalmente, en la fase de formación que consta de dos etapas, se sintetizará inicialmente la matriz orgánica y luego se regulará su mineralización mediante el depósito de iones de Ca y PO₄. Al finalizar la formación de la matriz hasta el 50-70% de los osteoblastos morirá por apoptosis, el resto, se incorporará a la matriz como osteocitos o quedará en la superficie como células de revestimiento óseo. El resultado final es la formación de una nueva osteona, siendo el proceso idéntico tanto en hueso esponjoso como cortical.

La diferencia entre el volumen eliminado por los osteoclastos y lo repuesto por los osteoblastos se denomina "balance óseo". La alteración

de este balance con un aumento de la tasa de remodelado, ya sea por un aumento en la resorción como por una formación disminuida en relación al hueso eliminado, ocasionará una pérdida de masa ósea con la consecuente disminución de la integridad estructural del hueso (Dempster, 2007).

2.2. Homeostasis mineral: El equilibrio mineral se refiere al estado de retención o pérdida de Ca, Mg y PO_4 en relación con el entorno externo; se consigue gracias a la actividad coordinada del intestino (lugar de absorción neta), riñón (lugar de excreción neta) y el esqueleto (depósito mayor de iones minerales del organismo). Un equilibrio neutro se observa cuando la absorción de iones minerales se corresponde con el total de las pérdidas urinarias y fecales siendo el habitual en humanos adultos sanos.

El equilibrio positivo se observa en la infancia y adolescencia durante el crecimiento del esqueleto. Caracterizado por un aumento de la eficacia de la absorción intestinal de los minerales, con un mayor flujo de entrada de iones en el líquido extracelular y una reducción de las pérdidas urinarias, esto favorece el incremento sérico de los iones minerales y aumenta su disponibilidad para el depósito en los lugares de mineralización ósea. Mientras que un equilibrio negativo se caracteriza por una mayor pérdida de minerales respecto a la retención de los mismos, pudiéndose observar en mujeres menopaúsicas, en situaciones de deficiencia de estrógenos, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo primario, deficiencia de vitamina D o exceso crónico de glucocorticoides (Favus, 2007).

Entre los principales reguladores de la homeostasis mineral se encuentran:

- Hormona paratiroidea (PTH). El regulador más importante del metabolismo del Ca y el PO_4 . Aumenta el flujo de entrada de Ca en el espacio extracelular aumentando la reabsorción tubular renal del Ca filtrado y aumentando la resorción ósea osteoclástica, además de estimular indirectamente la absorción intestinal de Ca mediante el aumento de la síntesis tubular-renal de calcitriol.
- Calcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]. Forma activa de la vitamina D, tiene como principal función fisiológica mantener el Ca sérico dentro del rango

normal para que desempeñe sus funciones metabólicas. El resultado es un aumento de la absorción intestinal de Ca y PO₄ favoreciendo la mineralización ósea. En el caso de déficit de Ca y PO₄ por aporte inadecuado en la dieta, el calcitriol estimula la resorción ósea asegurando el mantenimiento de estos iones en el espacio extracelular.

- Hormonas esteroideas sexuales. Reguladores sistémicos de la homeostasis mineral al reducir la resorción ósea por inhibición de la osteoclastogénesis y reducción la función de los osteoclastos, tienen un importante efecto en la prevención de la pérdida de hueso. Sin embargo, aunque el papel de los estrógenos en el metabolismo óseo está ampliamente documentado, el rol preciso que desempeñan la progesterona y los andrógenos en el mismo todavía está por determinar (*Secreto, 2007*).
- Calcitonina. Péptido segregado por las células T del tiroides, tiene una función hipocalcémica inhibiendo la resorción de los osteoclastos y estimulando la eliminación renal del Ca. Cuando asciende de manera aguda el Ca en sangre se produce un incremento proporcional de la calcitonina, mientras que un descenso brusco del Ca ocasiona un correspondiente descenso de calcitonina, aunque su papel exacto en el metabolismo óseo todavía plantea múltiples interrogantes (*Findlay, 2010*).

C. Métodos diagnósticos.

Los pacientes con osteoporosis bajo sospecha clínica o documentada cuentan con una batería de pruebas diagnósticas que buscan detectar, controlar y predecir la evolución de la misma.

1) Densitometría ósea:

Empleada en la clínica desde 1987, la absorciometría radiológica de doble energía (DXA) central es el procedimiento óptimo validado para evaluar el contenido mineral del esqueleto. Considerado el "gold standard" para evaluar la DMO, permite el diagnóstico de la osteoporosis, monitorización de la historia

natural de la enfermedad, predicción del riesgo de fractura y evaluación de la respuesta a los tratamientos farmacológicos.

El principio físico de la DXA es la determinación de la transmisión de rayos X con energías fotónicas altas y bajas a través del cuerpo. El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que diferencia el tejido óseo respecto a los tejidos blandos gracias al diferencial de la captación del haz de baja y alta energía, a la determinación del área explorada y al cálculo del contenido mineral a partir de la interacción de la radiación con la materia. Las zonas de medición más utilizadas son la columna lumbar y el cuello del fémur.

De cada una de estas localizaciones, el densitómetro determina el contenido mineral óseo (gramos) y el área (cm²), calculando la densidad mineral ósea (DMO) en gramos/cm². Al ser una medida de densidad de área y no de una densidad volumétrica, los valores de DMO sólo son comparables entre localizaciones idénticas y entre huesos de similar tamaño (Guadalix-Iglesias, 2009).

A fin de definir un valor umbral para el diagnóstico de osteoporosis, se utiliza por consenso el índice T (T-score), definido como "el número de desviaciones estándar (DE) que la medición de la DMO difiere de la densidad ósea media de la población de adultos jóvenes de 20 a 29 años del mismo sexo".

$$T - score = \frac{DMO \text{ del sujeto} - \text{Media PMO adultos jóvenes mismo sexo}}{\text{Desviación standar de adultos jóvenes mismo sexo}}$$

Tomando el valor -2,5 como punto de corte por debajo del cual se establece el diagnóstico de osteoporosis ([Tabla 6](#)), los datos poblacionales para establecer los rangos de referencia normales recomendados son los pertenecientes a la National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) (WHO, 2003).

Tabla 6: Categorías diagnósticas de la osteoporosis basada en los criterios de la OMS.

CATEGORÍA	DEFINICIÓN DE LA DMO	T-SCORE
Normal	Valor de DMO no superior a 1 DE por debajo del valor medio del adulto joven.	≥ -1
Osteopenia	Valor de DMO de 1-2,5 DE por debajo del valor medio del adulto joven.	< -1 y $> -2,5$
Osteoporosis	Valor de DMO mayor de 2,5 DE por debajo del valor medio del adulto joven.	$\leq -2,5$
Osteoporosis severa	Osteoporosis en presencia de una o más fracturas por fragilidad	$\leq -2,5$

DMO: Densidad Mineral Ósea; DE: Desviación Estándar.

El empleo del índice Z (Z-score) en la predicción del riesgo de fractura (índice similar al T-score salvo que la comparación se realiza con la media esperada de DMO de sujetos de la misma edad y sexo), también permite detectar aumento del riesgo relativo de fractura por cada reducción en una unidad del Z-score (Blake, 2007).

$$Z - score = \frac{DMO \text{ del sujeto} - \text{Media DMO sujetos misma edad y sexo}}{\text{Desviación standar de sujetos de misma edad y sexo}}$$

La DXA central es además la técnica con mayor capacidad para identificar a los sujetos con mayor probabilidad de respuesta al tratamiento antirresortivo, constituyendo la medición fundamental empleada por los clínicos para la toma de decisiones acerca de cuándo iniciar el tratamiento de los pacientes con riesgo de fractura por fragilidad, evaluar que no hay mayor pérdida ósea, estimar la ganancia de DMO estimulando a los pacientes a continuar con la medicación o identificar a pacientes no respondedores que pueden beneficiarse de otros regímenes de tratamiento (Blake, 2004).

Además de la DXA se disponen de otras técnicas para la medición de la DMO, entre las que se encuentran la DXA periférica en antebrazo, calcáneo o mano, así como la tomografía axial cuantitativa (QTC) de columna y cadera, y el ultrasonido cuantitativo (QUS) de calcáneo u otras áreas periféricas, que permiten la evaluación microestructural del hueso de forma tridimensional conociendo la densidad trabecular ósea, la densidad cortical del esqueleto axial y apendicular y el volumen del hueso cortical (Tabla 7). Sin embargo, su falta de correlación con la DXA central y su peor reproducibilidad han hecho

que su uso sea limitado, considerando hasta ahora la DXA central como la medición más fiable en la estimación del riesgo de fractura de cadera (Blake, 2007).

Tabla 7: Comparación entre distintas técnicas de medición de la DMO. (Fuente: Blake, 2007)

	DXA central	DXA periférica	QCT	QUS
Compatible con T-Score	✓	×	×	×
Predicción de fractura demostrada	✓	✓	×	✓
Compatible con FRAX score	✓	×	?	×
Monitorización del tratamiento	✓	?	?	?
Seguimiento del paciente	✓	×	?	×
Calibración estable	✓	✓	✓	×
Buena precisión	✓	✓	✓	×
Rangos de referencia disponibles fiables	✓	?	?	?

DXA: Absorciometría radiológica de doble energía; QCT: Tomografía axial cuantitativa; QUS: Ultrasonido cuantitativo.

Las recomendaciones respecto al intervalo para el seguimiento del paciente se basan en el estado del paciente, y en que el cambio esperado iguale o exceda el mínimo cambio significativo. En sujetos sin tratamiento con valores de DMO normales puede aceptarse un periodo de más de 10 años, mientras que con valores próximos a la osteoporosis se puede indicar seguimiento a los 2-3 años. Situaciones especiales como el inicio o cambio de tratamiento farmacológico son recomendables periodos de 1-2 años, mientras que situaciones asociadas a una rápida pérdida de masa ósea, como el tratamiento con corticoides, un intervalo más reducido de 6 a 12 meses sería apropiado (Schousboe, 2013; González-Macias, 2014).

2) FRAX score:

Dado que la osteoporosis es una enfermedad multifactorial, el empleo de una única herramienta para la estimación del riesgo de fractura resulta limitado. Por ello, el empleo de otros factores predictores como la evaluación de factores de riesgo clínico puede mejorar la sensibilidad en la predicción del riesgo de fractura con independencia de la DMO, además de facilitar la evaluación de sujetos candidatos a tratamiento farmacológico.

Para ello se ha desarrollado la herramienta WHO Fracture Risk Assessment Tool (FRAX™), que permite la estimación en los siguientes 10 años de la probabilidad de fractura osteoporótica mayor (incluyendo cadera, columna vertebral, humero proximal y radio distal) de un sujeto con edad comprendida entre 40 y 90 años, mediante la evaluación de factores de riesgo clínico:

- Edad.
- Historia personal de fractura por fragilidad.
- Historia familiar de fractura de cadera.
- Bajo índice de masa corporal (IMC).
- Artritis reumatoide.
- Osteoporosis secundaria (incluyendo trasplante de órganos).
- Uso de glucocorticoides orales a largo plazo.
- Tabaquismo activo.
- Consumo de alcohol a diario (tres o más unidades/día).

Basada en datos obtenidos de estudios observacionales sobre factores de riesgo clínico, DMO femoral y tasas de fractura de 9 poblaciones, gracias a la validación en 11 cohortes independientes y la calibración en función de las características epidemiológicas de las fracturas osteoporóticas de cada país, se ha podido adaptar a diferentes países (*Kanis, 2009*). No obstante, aunque su uso en población general resulta cada vez más frecuente, su aplicación en patologías concretas como sujetos trasplantados no ha sido desarrollada hasta ahora (*Naylor, 2014*).

3) Marcadores del remodelado óseo:

Una dimensión importante de la fuerza ósea que no puede ser evaluada con las técnicas diagnósticas previamente mencionadas es la tasa de remodelado óseo. Clasificados en dos categorías principales: Marcadores de formación ósea y marcadores de resorción ósea ([Tabla 8](#)), los marcadores del remodelado óseo (MRO) son proteínas liberadas al torrente sanguíneo durante los procesos de resorción y/o formación ósea, pudiendo determinarse posteriormente en sangre u orina (*Civitelli, 2009*).

Tabla 8: Marcadores de remodelado óseo disponibles.

MARCADORES DE FORMACIÓN ÓSEA	DISPONIBLE
Propéptido carboxiterminal de colágeno tipo I (PICP)	Suero
Propéptido aminoterminal de colágeno tipo I (PINP)	Suero
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	Suero
Osteocalcina	Suero
MARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEA	
N-telopéptido de enlaces cruzados de colágeno (NTX)	Suero/Orina
C-telopéptido de enlaces cruzados de colágeno (CTX)	Suero/Orina
Fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRACP)	Suero
Piridolinas libres y totales (PYD)	Orina
Desoxipiridolinas libres y totales (DPD)	Orina

Los péptidos de extensión del colágeno tipo I, el Propéptido carboxiterminal de colágeno tipo I (PICP) y Propéptido aminoterminal de colágeno tipo I (PINP), son péptidos escindidos de la molécula de colágeno tipo I recién formada tras el ensamblaje de la triple hélice de colágeno, pudiéndose utilizar como marcadores de formación.

La fosfatasa alcalina ósea (FAO), producto de los osteoblastos, es esencial para la síntesis y mineralización de la matriz, aumentando las concentraciones locales de fosfato inorgánico, destruyendo los inhibidores locales de crecimiento de minerales o actuando como proteína fijadora de calcio. Su expresión temporal a medida que los osteoblastos maduran y segregan matriz, permite el marcaje fenotípico y la evaluación de los distintos grados de diferenciación de los mismos, disminuyendo a medida que se convierten en osteocitos.

Otra proteína secretada por los osteoblastos que constituye aproximadamente el 15% de las proteínas no colágenas de la matriz ósea es la osteocalcina, sin embargo, aunque es un marcador de formación implicado en la mineralización, una pequeña parte puede liberarse a la circulación sanguínea durante la resorción ósea por lo que es considerada un marcador del remodelado óseo más que un marcador específico de formación (Guadalix-Iglesias, 2009).

Los productos de degradación del colágeno, N-telopéptido de enlaces cruzados de colágeno (NTX), C-telopéptido de enlaces cruzados de colágeno

β -CrossLaps (β -CTX), hidroxipiridolinas (PYD) y desoxipiridolinas (DPD), han demostrado ser útiles como marcadores de resorción ósea. Mientras que la TRACP, marcador de actividad de los osteoclastos más que de resorción ósea per se, también es empleada como marcador de resorción estando típicamente elevada en situaciones de alto remodelado óseo como en la enfermedad de Paget, la metástasis ósea o el mieloma múltiple (Civitelli, 2009).

Entre su aplicabilidad clínica se encuentra la estimación de pérdida de masa ósea, predicción del riesgo de fractura, y evaluación de respuesta al tratamiento antirresortivo y monitorización de la adherencia al mismo. Dada la amplia variedad de marcadores, las recomendaciones actuales así como los rangos de referencias estimados se han centrado en dos de ellos: el PINP para la formación ósea, y el β -CTX para la resorción ósea. Considerándose que el cambio óptimo que deben experimentar tras instaurar un tratamiento debe ser superior al valor del mínimo cambio significativo, definidos en 20-25% para el PINP y 27-30% para el β -CTX (González-Macias, 2014).

4) Radiografía convencional:

Aunque su uso no es aplicable a la valoración de los cambios de masa ósea, resulta imprescindible en la confirmación de la presencia de fracturas.

Sin existencia de consenso respecto a la definición de fractura vertebral osteoporótica, existen diversos métodos de evaluación tanto semicuantitativos como cualitativos que se han desarrollado para la misma. El método con mayor aceptación en la práctica clínica actual es el método semicuantitativo de Genant (Ensrud, 2011), para el cual se realizan radiografías antero-posterior y lateral de columna dorsal y lumbar centrada en D7 y L2 respectivamente, en las que se visualice claramente de C7 a L1 y de T12 a S1, con el paciente en decúbito supino o lateral según la proyección. Comparando la vértebra con las adyacentes o iguales, se observa el porcentaje de reducción de la altura y/o área proyectada de la vértebra, clasificando las fracturas según el grado ([Tabla 9](#)).

Tabla 9: Clasificación del grado de fractura según el método semicuantitativo de Genant.

GRADO DE FRACTURA	PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE ALTURA
Grado 0.	Normal
Grado 0,5.	Vertebra dudosa o cuestionable
Grado 1. Leve	Pérdida de la altura anterior, media y/o posterior aproximadamente un 20-25%.
Grado 2. Moderada	Pérdida de la altura anterior, media y/o posterior aproximadamente un 25-40%.
Grado 3. Severa	Pérdida de la altura anterior, media y/o posterior aproximadamente >40%.

La valoración de las fracturas incidentales se basa en la presencia de cambios progresivos que llevan a un aumento en el grado de deformidad. Por lo que fracturas prevalentes en la radiografía basal pueden considerarse incidentales si la deformidad en las radiografías sucesivas es mayor.

La realización de la misma se plantea en sujetos con valores de DMO con T-Score $\leq -2,5$, pacientes con dolor raquídeo, o en aquellos con una reducción de la talla; aunque algunos autores recomiendan realizarla en cualquier paciente con factores de riesgo suficientes (González-Macias, 2014).

D. Patogénesis e implicaciones clínicas de la osteoporosis.

1) Patogénesis de la osteoporosis:

La principal implicación clínica de la osteoporosis radica en el riesgo aumentado de fracturas. Una fractura por fragilidad es aquella producida por un mecanismo que normalmente sería insuficiente para provocarla en un hueso normal, existiendo dos factores condicionantes últimos para la aparición de la misma: la fortaleza ósea y las fuerzas que se aplican al mismo (Cooper, 2006).

La densidad mineral ósea (DMO) se encuentra entre los principales determinantes de la fortaleza ósea, aunque cada vez adquieren mayor relevancia otras características del esqueleto que contribuyen a la fortaleza ósea, como la geometría ósea, la orientación de las trabéculas, la composición mineral y de la matriz, o la acumulación de microlesiones que pueden afectar también la estructura ósea (Sambrook, 2006)

Respecto a la DMO, sus características en la vida adulta dependen de los niveles alcanzados durante el desarrollo del pico de masa ósea (PMO) y las pérdidas posteriores, por lo que los factores patogénicos implicados en el desarrollo de la osteoporosis pueden actuar a través de una acumulación masa ósea insuficiente y/o favoreciendo una pérdida acelerada de la misma en etapas posteriores de la vida ([Figura 10](#)) (Curtis, 2015).

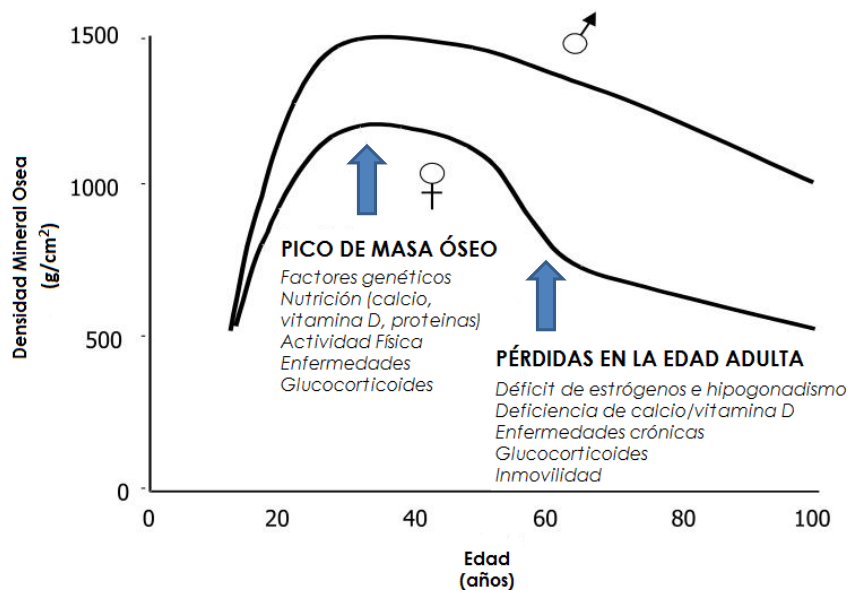


Figura 10: Factores relacionados con la masa ósea a lo largo de la vida. (Fuente modificada de: Curtis E, 2015)

La interacción entre factores genéticos y factores medioambientales, tanto en el periodo intrauterino, como en la infancia y la adolescencia, son determinantes del PMO. La programación genética, los niveles de vitamina D o la exposición a tóxicos como el tabaco durante el embarazo, el peso corporal en la infancia o la tasa de crecimiento en la niñez tiene un efecto directo sobre la mineralización del esqueleto (Winsloe, 2009; Cooper, 2006). Un aporte nutricional en términos de ingesta calórica, cantidad de calcio, vitamina D y proteínas, así como una actividad física y exposición a rayos ultravioleta adecuados para mantener niveles de vitamina D durante el periodo pre y puberal, han mostrado tener un efecto significativo en la formación de la masa ósea y su resistencia (Curtis, 2015). No obstante, existen situaciones patológicas durante el desarrollo que pueden favorecer la reducción del PMO, retrasar el crecimiento óseo, reducir la DMO y consecuentemente aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas en la edad avanzada, entre las que se describen las situaciones de hipogonadismo congénito (ej.: síndrome

de Turner, síndrome de Klinefelter), hipertiroidismo, deficiencia de hormona del crecimiento, exceso de glucocorticoides, malnutrición, retraso puberal, amenorrea secundaria a anorexia nerviosa o ejercicio intensivo (WHO, 2003).

Durante la edad adulta, enfermedades crónicas, déficits nutricionales o determinados tratamientos pueden favorecer la pérdida de masa ósea al ocasionar un desbalance entre la formación y la resorción. Entre los principales factores fisiopatológicos conocidos se encuentran.

2.3. Edad: La pérdida de DMO es especialmente sustancial a partir de los 50 años en mujeres y 65 años en hombres. El adelgazamiento de la cortical ocasionado por el aumento de la resorción ósea de la superficie del endostio y la reducción de la expansión del periostio, así como el aumento de la porosidad del hueso debido al adelgazamiento y destrucción de las trabéculas por expansión de la médula ósea, son los principales mecanismos fisiopatológicos implicados (WHO, 2003).

Otros factores contribuyentes a la pérdida de masa ósea asociada a la edad pueden incluir la disminución en la ingesta de proteínas y productos lácteos, una menor exposición solar con insuficiente formación de vitamina D, la reducción de la capacidad renal a la respuesta a la PTH, y disminución de la actividad física e inmovilidad que se acompaña de una pérdida de masa muscular.

2.4. Déficit de estrógenos: La osteoporosis es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres, en parte debido a una PMO menor durante el desarrollo, pero fundamentalmente debido a los cambios hormonales que ocurren durante la menopausia, siendo la principal causa de pérdida de masa ósea en mujeres tras la quinta década. El déficit de estrógenos acelera la tasa de remodelado óseo, alterando el balance entre la resorción y la formación ósea, lo que favorece la reducción de masa ósea, implicándose directamente en el aumento del riesgo de fracturas (Sambrook, 2006). En el caso de los hombres, se ha evidenciado en situaciones de déficit de aromatasa un desarrollo inmaduro y baja masa ósea, relacionando el papel de los estrógenos derivados del metabolismo

de los andrógenos con una acción protectora frente a la pérdida de masa ósea (Mirza, 2015).

2.5. Otras alteraciones endocrinas: Además de situaciones de hipogonadismo, el hiperparatiroidismo primario, el hipertiroidismo, la diabetes o el déficit de hormona de crecimiento (GH) se han relacionado con una mayor pérdida de masa ósea.

La pérdida ósea debida al hiperparatiroidismo primario se caracteriza por un adelgazamiento de la cortical afectando especialmente a huesos apendiculares, aumentando el riesgo de fractura de muñeca, tobillo, costillas o fémur. El hipertiroidismo está relacionado con un acortamiento de los ciclos del remodelado óseo, mientras que el hipotiroidismo se caracteriza por prolongaciones de los mismos, pudiendo ambas patologías derivar en un aumento de la osteoporosis y de riesgo de fracturas (Mirza, 2015). La diabetes, por su parte, está relacionada con un riesgo aumentado de fracturas, sugiriendo que los efectos anabólicos del IGF-I sobre el hueso estarían alterados en la diabetes mellitus no-insulindependiente, mientras los efectos óseos ocasionados por la hiperglucemia secundaria comprometerían el equilibrio del remodelado óseo (Yan, 2013).

2.6. Exceso de glucocorticoides (GC): Considerada la principal causa secundaria de osteoporosis, es ocasionada fundamentalmente por el tratamiento a largo plazo con GC, aunque también se han descrito grados de pérdida ósea en pacientes con Síndrome de Cushing o hipercortisolismo. Su papel en la pérdida de masa ósea y en el riesgo aumentado de fracturas, tanto vertebrales como en extremidades, se conoce desde la década de los 40 del pasado siglo XX. Los mecanismos por los que los GC afectan al hueso comprenden varias vías, actuando tanto sobre la resorción como la formación, siendo el efecto más importante la acción inhibidora directa de la formación ósea ([Figura 11](#)) (Sambrook, 2007).

La dosis acumulada y la duración de la exposición son factores determinantes para el riesgo aumentado de fracturas. Se han descrito

riesgo de fractura vertebral del 1,55 (IC95%: 1,20-2,01) y del 1,17 (IC95%: 1,10-1,25) a cualquier otro nivel asociados a dosis continuas "bajas" de <2,5 mg/día de prednisolona, incrementándose este riesgo hasta alcanzar valores de 5,18 (IC95%:4,25-6,31) y 1,64 (IC95%: 1,54-1,76) con dosis de 7,5 mg/día o superior (van Staa, 2000). No obstante, parecen existir efectos limitados en el uso de corticoides inhalados o en los tratamientos discontinuados, sugiriendo un perjuicio sobre la estructura ósea menor con este tipo de exposiciones (Mirza, 2015).

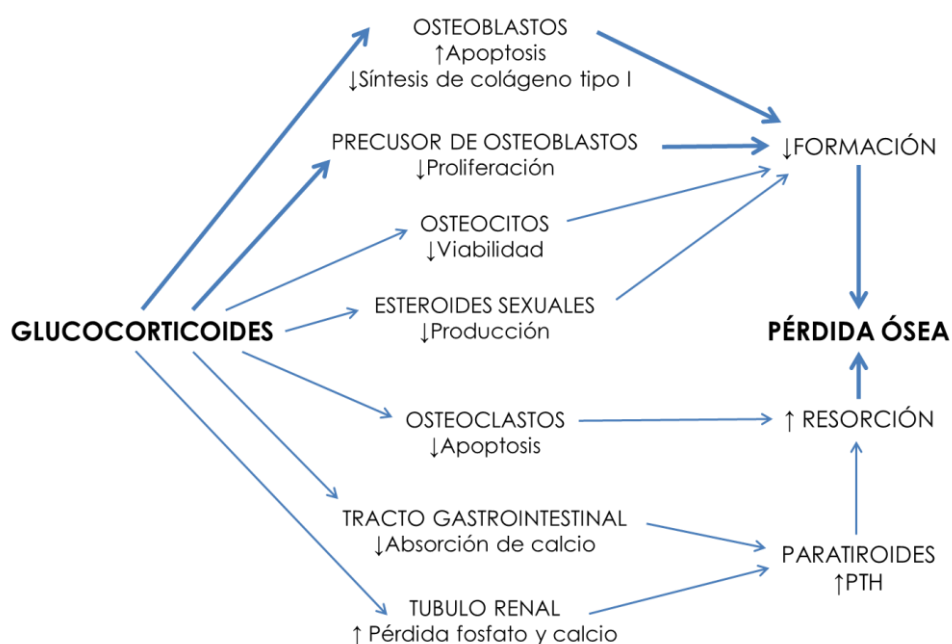


Figura 11: Diagrama de los efectos de los glucocorticoides en el metabolismo óseo. (Fuente modificada de: Sambrook, 2007)

2.7. Malnutrición y caquexia: Un IMC bajo o muy bajo ($\text{IMC} < 19 \text{ kg/cm}^2$) se relaciona con un pico de masa ósea reducido y efectos en la DMO durante la edad adulta, probablemente consecuencia de una reducción de la síntesis periférica de estrógenos en los adipocitos, también se ha descrito como factor de riesgo de fractura de cadera (Curtis, 2015).

De la misma manera que una ingesta adecuada de calcio, vitamina D y proteínas se han visto asociadas con el desarrollo y mantenimiento del PMO, su deficiencia se relaciona con un déficit del crecimiento óseo y una pérdida acelerada de masa ósea. Una dieta deficitaria en proteínas parece favorecer la pérdida de masa ósea mediante una inadecuada producción de IGF-I, además de contribuir a una reducción de la fuerza

muscular facilitando la propensión a caídas con el subsiguiente riesgo aumentado de fracturas. El déficit de vitamina D favorece el desarrollo de hipocalcemia acompañada de hiperparatiroidismo secundario, alteraciones en la mineralización del esqueleto y miopatía proximal, además de una mayor mortalidad global, incluida la mortalidad por causas cardiovasculares (*Harrison, 2016*). Pese a no existir un consenso sobre los niveles que considerados normales, se ha observado que concentraciones inferiores a 37 nmol/L (<15 ng/mL) se acompañan de mayores valores de PTH y menor densidad ósea, lográndose niveles de PTH estables a partir de los 25-30 ng/mL, por lo que la mayoría de los laboratorios consideran niveles de referencia 20-100 ng/mL (*Holick, 2009*).

Otros factores nutricionales implicados en un riesgo aumentado de fracturas incluyen el déficit de vitamina K como componente necesario en la síntesis de calcitonina. La ingesta de fosfatos, esencialmente en bebidas gaseosas, que favorece la reducción de la ingesta de calcio y la activación de la PTH, y por ende la resorción ósea con reducción de la DMO. O el defecto de otras vitaminas y minerales como las vitaminas B₆, B₁₂ y C, o el zinc, magnesio, manganeso, sílice, aluminio, cobre, boro o flúor que parecen tener un efecto protector en el metabolismo normal del hueso, aunque es preciso concretar su papel (*WHO, 2003*).

2.8. Inmovilidad: Las cargas que se originan con la actividad física generan distensión del tejido óseo, presión en la cavidad intramedular y en la cortical, y ondas de presión transitorias que actúan con efectos anabólicos sobre el hueso, aumentando tanto la cantidad de hueso (masa ósea) como su calidad (fuerza ósea) (*Rubin, 2007*). La falta de este estímulo mecánico ocasionado por la inmovilización puede favorecer un desequilibrio en el remodelado óseo con un aumento de la resorción, siendo una importante causa de pérdida de masa ósea (*Curtis, 2015*).

2.9. Tabaquismo: El consumo de tabaco ha demostrado ser un importante factor para la reducción del pico de masa ósea durante el crecimiento, además de favorecer la pérdida de masa ósea en la edad adulta. Habiéndose descrito un efecto acumulativo, fundamentalmente tras la menopausia, se han observado pérdidas de masa ósea anuales en mujeres

fumadoras un 0,2% superiores respecto a sus homólogas no fumadoras. Además de asociarse a un riesgo aumentado de fracturas, especialmente de cadera, que alcanzan el 17% a los 60 años, incrementándose del 41% a los 70 años, 71% a los 80 años, hasta un 108% en mujeres fumadoras con 90 años (Law, 1997). Un deterioro del hueso trabecular con adelgazamiento y aumento de la separación de las trabéculas, así como una reducción de la cortical parecen ser los principales efectos del tabaco en la calidad ósea, no obstante, su compleja composición química impide establecer conclusiones definitivas sobre su mecanismo de patogénico (Cusano, 2015).

2.10. Alcohol: El consumo excesivo de alcohol (>2 unidades/día) se caracteriza por una reducción de la DMO, un efecto negativo sobre la calidad del hueso y un aumento del riesgo de fracturas de cadera. El resultado de un efecto tóxico directo sobre los osteoblastos con reducción de la formación ósea, junto a alteraciones en la ingesta y metabolismo de proteínas, calcio y vitamina D, así como situaciones de hipomagnesemia, hipogonadismo secundario, inmovilidad u otras patologías asociadas (cirrosis, pancreatitis) parecen explicar los efectos deletéreos del alcoholismo en el esqueleto (Gaddini, 2016).

En la [tabla 10](#) se describen las principales situaciones asociadas a la pérdida de masa ósea y fracturas en la edad adulta (WHO, 2003; Mirza, 2015).

Tabla 10: Enfermedades asociadas con un riesgo aumentado de osteoporosis y fracturas.

Enfermedades y situaciones patológicas.
Patología endocrina y metabólica
Hipogonadismo y déficit de estrógenos
Hiperparatiroidismo
Hipertiroidismo
Diabetes mellitus
Déficit hormona de crecimiento
Enfermedad de Addison
Síndrome de Cushing primario y secundario a secreción ectópica de ACTH
Sarcoidosis (Producción ectópica de calcitriol)
Hipofosfatasia
Osteogénesis imperfecta

Alteraciones hematológicas
Hemofilia
Porfiria
Hemocromatosis
Talasemia y síndrome hemolítico crónico
Mastocitosis
Mieloma múltiple
Alteraciones renales
Enfermedad renal crónica
Hipercalciuria idiopática
Acidosis tubular renal
Patología gastrointestinal y alteraciones nutricionales
Anorexia nerviosa
Enfermedad hepática severa (cirrosis)
Síndromes de malabsorción intestinal (enfermedad celiaca)
Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Gastrectomía
Nutrición parenteral
Otras patológicas
Neoplasias
EPOC
Artritis reumatoide
Espondilitis anquilosante
Lupus eritematosos sistémico
Epidermolisis bullosa
Fármacos
Glucocorticoides
Tiroxina
Inhibidores de Aromatasa y Antiestrógenos
Agonistas de la GnRH
Antidepresivos y Anticonvulsivantes
Heparina
Litio
Aluminio
Inhibidores de la calcineurina
Toxicidad por vitamina D
Otras situaciones
Lactancia
Embarazo

Consumo de cafeína
Tabaco

ACTH: Hormona adrenocorticotropa; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

2) Impacto del riesgo aumentado de fracturas en la osteoporosis:

Se estima que mundialmente la osteoporosis afecta a unos 75 millones de sujetos, ocasionando unos 8,9 millones de fracturas anualmente, con un impacto a nivel clínico, social y económico que se ve reflejado en un aumento de la morbilidad, mortalidad, costes y reducción de la calidad de vida, siendo considerada por la OMS como el segundo principal problema de salud, después de las enfermedades cardiovasculares (Pisani, 2016).

Las fracturas más comunes asociadas con la osteoporosis son las de cadera, columna y miembro superior, aunque fracturas en cualquier otra región pueden ocurrir asociadas a la pérdida de masa ósea, con independencia de la edad. Con una mortalidad asociada que puede alcanzar el 50%, las fracturas de cadera causan el mayor impacto en términos de mortalidad, morbilidad y costes, ocasionando prolongaciones de la estancia hospitalaria de hasta 30 días de media, se han descrito hasta un 7% de casos de dependencia para la realización de actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y hasta un 8% de ingresos en centros de media estancia y residencias.

Las fracturas vertebrales se asocian con pérdidas de altura, dolor y aumento de la cifosis. Aunque en ocasiones puede pasar desapercibidas de forma asintomática, no es inusual que hasta el 2% de los pacientes afectados requieran ingreso y hasta un 4% de los sujetos requieran posteriormente ayuda para ABVD; favoreciendo a su vez, importantes deformidades de la caja torácica que, según sugieren algunos estudios, podrían reducir la capacidad pulmonar y aumentar el riesgo de mortalidad de origen pulmonar (Harrison, 2007). Mientras que las fracturas de miembro superior pueden derivar en problemas de osteodistrofia simpático refleja en la muñeca con dolor, hipersensibilidad y rigidez, o casos de capsulitis adhesiva en el hombro, que acaban generando importantes problemas de dependencia y discapacidad.

Desde el punto de vista económico, se ha estimado que en Europa y Estados Unidos, la sobrecarga económica ocasionada por la osteoporosis y las fracturas asociadas puede ascender a unos 30,7 billones de € y 20 billones de \$ al año respectivamente. En España, los costes directos e indirectos que causan las 25.000 fracturas que se estima ocurren anualmente, pueden alcanzar los 120 millones de € y 400 millones € respectivamente (Pisani, 2016).

Teniendo en cuenta que el tratamiento farmacológico sólo representa el 5% de este gasto, atribuyéndose la mayor parte a la incidencia y complicaciones de las fracturas, se hace patente la necesidad de establecer medidas preventivas y pautas para un diagnóstico temprano, así como la prescripción y tratamiento de la osteoporosis, que consigan evitar las fracturas por fragilidad y reducir su impacto.

E. La osteoporosis en el trasplante.

La osteoporosis pos-trasplante es una complicación bien conocida del trasplante de órganos. La combinación de alteraciones óseas, antes y después del mismo, parecen contribuir a su patogénesis, particularmente durante los primeros 12 meses en los que se experimenta una rápida pérdida de masa ósea (Aris, 1996; Cohen, 2003).

Los candidatos a trasplante y los pacientes trasplantados presentan diferentes grados de afectación ósea debidos en parte a la enfermedad subyacente y los fármacos empleados en su tratamiento, tanto antes como después del trasplante, además de los factores de riesgo de osteoporosis comunes con la población general (edad, malnutrición, inmovilidad, tabaquismo, abuso de alcohol), lo que facilita el rápido deterioro del esqueleto y el desarrollo de fracturas.

Entre los datos disponibles, se estima que antes del trasplante la prevalencia de osteoporosis (T-score $\leq -2,5$) puede variar desde el 4% en candidatos a trasplante de médula ósea, hasta el 29-61% en los pacientes con enfermedad pulmonar terminal (Stein, 2007). A lo que se suman tasas de pérdida de masa ósea entre el 2 y el 5% durante el primer año después del trasplante, y prevalencias estimadas pos-trasplante que pueden aumentar al

15% en el caso de trasplante de médula ósea, y llegar a límites del 57-73% en el caso de trasplante pulmonar ([Tabla 11](#)) (Cohen, 2003).

Tabla 11: Prevalencia de osteoporosis e incidencia de fracturas en el primer año post-trasplante. (Fuente modificado de: Cohen A, 2003)

TIPO DE TRASPLANTE	PREVALENCIA DESPUÉS DEL TRASPLANTE		PÉRDIDA ÓSEA: PRIMER AÑO POS-TRASPLANTE	INCIDENCIA DE FRACTURAS
	Osteoporosis	Fracturas		
Riñones	11-56%	Vertebral: 3-29% Periféricas: 11-22%	Columna: 4-9% Cadera: 8%	Vertebral: 3-10% Periférica: 10-50%
Corazón	25-50%	Vertebral: 22-35%	Columna: 3-8% Cadera: 6-11%	Global: 10-36%
Hígado	30-46%	Vertebral: 29-47%	Columna: 0-24% Cadera: 2-4%	Vertebral: 24-65%
Pulmones	57-73%	Global: 42%	Columna: 1-5% Cadera: 2-5%	Global: 18-37%
Médula ósea	4-15%	Global: 5%	Columna: 2-9% Cadera: 6-11%	Global: 1-16%

1) Osteoporosis y riesgo de fractura en función del trasplante:

1.1. Trasplante renal: La osteodistrofia renal constituye una diversidad de anomalías del metabolismo óseo que aparece con frecuencia en los pacientes con nefropatía terminal (entre un 20-60%), favoreciendo la aparición de fracturas vertebrales, fundamentalmente en huesos largos y costillas. Caracterizada por manifestaciones que pueden variar desde un recambio óseo desproporionalmente alto debido a un hiperparatiroidismo secundario, a la situación opuesta de recambio óseo anormalmente bajo, conocido como "hueso adinámico", con una velocidad de formación disminuida y alteraciones muy acusadas de la mineralización cuya patogenia parece estar relacionada con un grado de hipoparatiroidismo relativo asociado a un descenso en el ritmo de formación ósea. Estas alteraciones pueden a su vez acompañarse de otros problemas musculoesqueléticos como debilidad muscular, rotura tendinosa, calcificaciones extra-esqueléticas o artropatías inflamatorias.

Además de la existencia de otros mecanismos adicionales como el hipogonadismo, diabetes, empleo de diuréticos de asa, heparina, GC o

CsA que facilitan la presencia de osteopenia y riesgo de fracturas en estos pacientes (Martin, 2007).

1.2. Trasplante hepático: Los pacientes candidatos a trasplante hepático se caracterizan por una prevalencia de osteoporosis muy elevada, secundaria con frecuencia a tabaquismo, exceso de alcohol, hipogonadismo, déficit de vitamina D e inmovilización. No obstante, la presencia de hepatopatías colestáticas como la cirrosis biliar primaria, también contribuyen a la retención de tóxicos y bilirrubina conjugada, que pueden inhibir la función y proliferación de osteoblastos con la consecuente alteración del remodelado óseo (Malauf, 2005; Nel, 2016).

1.3. Trasplante cardíaco: La presencia de fallo congestivo cardíaco severo (NYHA III y IV), inmovilidad, malnutrición, o tratamientos con diuréticos de asa y heparina, son factores que parecen contribuir a la disminución de DMO en los pacientes candidatos a trasplante cardíaco, acompañándose con frecuencia de bajos niveles de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario (Cohen, 2003).

1.4. Trasplante de médula ósea: La exposición a factores nocivos para la salud ósea como agentes quimioterápicos empleados en los regímenes de inducción y consolidación, glucocorticoides o radiación corporal, son factores que contribuyen a la pérdida ósea ocasionando alteraciones de la diferenciación osteoblástica y de la formación ósea (Cohen, 2003).

1.5. Trasplante pulmonar: En el caso del trasplante pulmonar, la elevada prevalencia de osteoporosis y osteopenia en pacientes con patología pulmonar crónica ha sido descrita en numerosos estudios. En comparación con la población sana, los sujetos candidatos a trasplante pulmonar presentan prevalencias de osteopenia y osteoporosis superiores a las de sus homólogos sanos, especialmente entre los pacientes con FQ y EPOC, encontrado también diferencias entre las distintas patologías respiratorias.

Se estima que la prevalencia de osteoporosis y de osteopenia en los sujetos con FQ es del 23,5% y 38,0% respectivamente, atribuyéndolo a una incapacidad para alcanzar un PMO adecuado en las etapas tempranas del desarrollo secundario a problemas de malabsorción y malnutrición,

insuficiencia pancreática, hipogonadismo, pubertad retrasada y elevación de los niveles de factores inflamatorios presentes en estos pacientes (Paccou, 2010). Por su parte, los pacientes con EPOC se caracterizan por ser la cohorte con mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis junto a la FQ, con prevalencias de osteopenia y osteoporosis que se estiman en el 35,1% y 38,4%; factores identificados como potenciales determinantes de osteoporosis incluyen una baja masa muscular, inactividad física, IMC disminuido, severidad de la enfermedad pulmonar, tratamiento con glucocorticoides y antecedentes de tabaquismo (Graat-Verboom, 2009).

2) Efecto de los regímenes inmunosupresores en la calidad ósea:

El efecto de los fármacos inmunosupresores, en particular el uso de GC a dosis elevadas y de los inhibidores de la calcineurina, fundamentalmente CsA, es considerado el segundo factor de riesgo en la progresión de la pérdida de masa ósea en el trasplante junto a la osteopatía presente pre-trasplante.

2.1. Glucocorticoides: La prescripción de GC durante los primeros meses post-trasplante se caracteriza por la administración de altas dosis (ej.: $\geq 1\text{ mg/Kg/día}$) con posterior reducción a lo largo de varias semanas, a lo que pueden acompañar aumentos transitorios (p.ej.: 500 a 1000 mg/día en dosis i.v. durante 3 días) durante los episodios de rechazo. Aunque puede variar en función del órgano trasplantado, el control de los episodios de rechazo y la prescripción conjunta con otros inmunosupresores, la exposición a GC se caracteriza por ser suficiente para provocar una pérdida ósea considerable y un alto riesgo de fracturas con efectos sobre el metabolismo óseo que pueden ocurrir siguiendo mecanismos directos e indirectos, afectando tanto la formación como la resorción ósea (Sambrook, 2007; Lan, 2015).

2.2. Inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina A y tacrólimus): Estudios en animales sugieren que la CsA puede contribuir a una alta tasa de remodelado óseo, aumentando los niveles de osteocalcina y vitamina D, existiendo un efecto dependiente de la dosis y duración de la administración, sin embargo, su papel en la pérdida masa ósea en el esqueleto humano no están claramente definidos.

La evidencia varía desde estudios en los que la dosis acumulativa de CsA se asocia a una reducción de la DMO de forma independiente del efecto esteroideo, a aquellos que no encuentran diferencias frente regímenes terapéuticos con esteroides y azatioprina, o estudios en los que no sólo no se constatan pérdidas óseas entre los receptores que reciben CsA en una pauta sin esteroides, sino que la DMO aumenta de forma significativa a nivel lumbar (Lan, 2015).

Por su parte, el papel del tacrólimus en la pérdida ósea parece ser debido a un desbalance en la resorción ósea al favorecer la vía del RANK-L, no obstante, se estima que la pérdida es menor que la asociada a CsA, probablemente relacionado con pautas inmunosupresoras que requieren dosis menores de esteroides (Lan, 2015).

2.3. *Otros agentes inmunosupresores:* Existe escasa información en cuanto al papel de otros inmunosupresores como azatioprina, MMF o inhibidores de la m-TOR en el esqueleto humano. Estudios recientes sugieren un efecto beneficioso por parte de los inhibidores de la m-TOR, habiéndose descrito regímenes basados en terapia con sirólimus en los que los niveles de marcadores de actividad osteoclástica (TRACP) eran menores respecto a terapias basadas en inhibidores de la calcineurina, sin embargo, son precisos más estudios a este respecto (Westenfeld, 2011).

3) Abordaje terapéutico:

La elevada prevalencia de osteoporosis y alteraciones óseas en los pacientes candidatos a trasplante, así como la elevada morbilidad en términos de pérdida de masa ósea y riesgo aumentado de fracturas en el periodo pos-trasplante, exige la evaluación de estos pacientes con el objetivo de establecer procedimientos preventivos, diagnósticos y de tratamiento, con un abordaje tanto antes como después del trasplante.

La evidencia actual coincide en que todos los pacientes a la espera de trasplante o trasplantados deberían tener un estudio de su salud ósea mediante medición de la DMO de cadera y columna con DXA central; realización de radiografía de columna para localizar fracturas prevalentes asintomáticas; estudio y tratamiento de causas secundarias de osteoporosis

como déficit de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario o hipogonadismo; fomento de cambios en los estilos de vida como aumento de la actividad física y eliminación de hábitos como el consumo de tabaco, café o abuso de alcohol, así como la administración de vitamina D y calcio de acuerdo a las dosis diarias recomendadas; y empleo de fármacos antirresortivos, en particular bifosfonatos, en aquellos pacientes con osteoporosis y osteopenia de acuerdo a las recomendaciones generales (Cohen, 2004).

Entre las estrategias terapéuticas más destacadas se incluyen:

3.1. *Vitamina D y calcio*: La administración de vitamina D u otros análogos es con frecuencia recomendado para prevenir y tratar la osteoporosis tras el trasplante. Las recomendaciones de vitamina D diarias adecuadas para mantener una correcta mineralización ósea se estiman en 400UI/día (10µg/d) para neonatos y lactantes, 600 UI/día (15µg/d) en niños mayores de 1 año y adultos de más de 50 años, y 800 UI/día (20µg/d) en mayores de 70 años o en caso de ausencia de exposición adecuada a la luz solar (IOM, 2010; EFSA, 2016), no obstante, parece que la administración de la dosis diaria recomendada de 800 UI/diarias o 25.000 UI mensuales puede ser insuficiente en la prevención de la pérdida ósea tras el trasplante (Stein & Shane, 2011).

Formas activas de la vitamina D parecen más efectivas en la prevención de la pérdida de masa ósea y en la recuperación de la DMO. Estudios con calcitriol a dosis de >0,5 µg/día han mostrado resultados beneficiosos en trasplante renal con aumentos de la DMO a nivel lumbar, femoral y antebrazo. No obstante, el efecto beneficioso del mismo no se ha confirmado en estudios de receptores de trasplante de corazón y pulmón, existiendo resultados contradictorios especialmente en relación a la pérdida de DMO a nivel lumbar al no encontrarse diferencias con el grupo control (Lan, 2016; Stein & Shane, 2011)

El mecanismo de acción parece radicar en una inversión del efecto de los glucocorticoides sobre la absorción intestinal de calcio, limitando el hiperparatiroidismo secundario, además de promover la maduración de

osteoblastos y potenciar la acción de los inmunosupresores reduciendo las necesidades de prednisona e inhibidores de la calcineurina.

La aparición de hipercalcemia e hipercalciuria como uno de los mayores efectos secundarios asociados a el tratamiento con metabolitos de la vitamina D requiere de la monitorización periódica de ambos parámetros, siendo preferible la asociación de la vitamina D y sus análogos como tratamiento adyuvante en la terapia con antirresortivos como los bifosfonatos (*Stein & Shane, 2011*).

En cuanto a las dosis recomendadas de calcio suficientes para disminuir la tasa de remodelado y favorecer la formación de hueso, estas varían de 200-260 mg/día en neonatos y lactantes, entre 700 a 1300 mg/día en niños y adolescentes, hasta 1000 mg/d en adultos hasta 70 años y 1200 mg/día en mayores de 70 años (*IOM, 2011; EFS, 2015*).

3.2. Bifosfonatos: Con una acción inhibitoria sobre la resorción ósea, incrementan la DMO mediante la disminución de la actividad de los osteoclastos. Ensayos clínicos han demostrado que el inicio del tratamiento con bifosfonatos inmediatamente después del trasplante previene la pérdida de masa ósea en el primer año, tanto a nivel lumbar como femoral. También se ha descrito que el tratamiento con bifosfonatos y vitamina D durante el primer año post-trasplante se asocia con un menor número de fracturas, tanto en el número de sujetos como en el total de ellas, con mejoras del 3% de la DMO tanto en columna como en cadera (*Stein, 2011*).

Actualmente entre los bifosfonatos empleados para el tratamiento de la osteoporosis se incluyen alendronato, risedronato e ibandronato por vía oral, pudiéndose este último administrar también vía intravenosa como el ácido zoledrónico y el pamidronato.

- Alendronato: Administrado en presentaciones de comprimidos orales de 10 mg/día o 70 mg/semana, ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera (nivel de evidencia 1a) (*González-Macias, 2015*), con reducción de los marcadores séricos de recambio óseo en un 50-70% (*Black, 2007*).

Su uso en el trasplante ha dado buenos resultados en el incremento de la DMO en columna lumbar a inmediato y largo plazo, tanto en receptores renales, hepáticos y cardíacos (Kovac, 2001; Atamaz, 2006; Gilfraguas, 2011).

- Risedronato: Empleado en dosis de 35 mg/semana ha demostrado reducciones de marcadores de recambio óseo en un 40-60%, con descensos en la incidencia de fracturas vertebrales, no-vertebrales y de cadera del 40%, 20% y 25% respectivamente (nivel de evidencia 1a) (González-Macias, 2015). No siendo frecuente su aplicación en el trasplante, presenta resultados optimistas en la mejora de la DMO lumbar en los primeros 6 meses pos-trasplante hepático (Guadalix, 2011).
- Ibandronato: Con una elevada potencia en la inhibición de la resorción ósea; hasta 2, 10 y 50 veces mayor que el risedronato, alendronato y pamidronato respectivamente, permite su administración en dosis más espaciadas de 150 mg/mes v.o. o 30 mg cada 3 meses i.v., reduciendo hasta en un 60% la incidencia de fracturas vertebrales en la población general (González-Macias, 2015), habiéndose descrito también reducciones en la incidencia de fracturas vertebrales de receptores cardíacos, renales y hepáticos de forma significativa frente a regímenes de calcio y vitamina D solos (Stein, 2011).
- Pamidronato: Empleado en el tratamiento de la hipercalcemia del cáncer y de la enfermedad ósea de Paget, ha tenido un uso extendido en la prevención de pérdida de masa ósea a nivel lumbar y femoral de trasplantados renales, hepáticos, cardíacos y pulmonares, con reducciones significativas en la pérdida de DMO lumbar respecto a los pacientes controles (Lan, 2015)
- Ácido zoledrónico: Aprobado en dosis de 5 mg/año i.v. para el tratamiento de la hipercalcemia maligna y la prevención de metástasis óseas, es el bifosfonato más potente disponible en la actualidad (Black, 2007). Su administración en dosis de 4 mg dentro

de los 3 meses pos-trasplante renal y a los seis meses de la cirugía ha demostrado incrementos del contenido mineral del hueso trabecular y mejoras de la DMO lumbar (Lan, 2015).

Entre los efectos secundarios incluyen trastornos gastrointestinales (nauseas, dispepsia y esofagitis), fiebre, síndrome pseudogripal, hipocalcemia, trastornos oculares, osteonecrosis mandibular y fibrilación auricular (Black, 2007).

Una de las principales preocupaciones en el uso a largo plazo de los bifosfonatos el posible riesgo de microfracturas debido a la supresión constante de remodelado óseo, que podría favorecer la fragilidad ósea (Civitelli, 2009). Sin embargo, los bifosfonatos parecen representar el avance más prometedor en cuanto al tratamiento y control de la osteoporosis pos-trasplante.

3.3. *Teriparatida*: Paratohormona recombinante humana empleada en pacientes con un alto riesgo de fractura, la literatura sobre su aplicación en pacientes trasplantados es escasa, pudiendo tener buenos resultados en pacientes trasplantados renales con severa hipocalcemia y bajos niveles de PTH (Lan, 2016)

3.4. *Denosumab*: Inhibidor de la resorción ósea mediante bloqueo del RANK-L, su administración en combinación con bifosfonatos puede resultar en la mejora de la DMO lumbar y espinal, sin embargo, los ensayos actuales se ha centrado únicamente en mujeres postmenopáusicas (Lan, 2016).

3.5. *Actividad física*: Investigaciones en la función muscular de los pacientes trasplantados han descrito una reducción de la masa y fuerza muscular como resultado de la combinación del desacondicionamiento secundario a la enfermedad crónica basal y de los factores post-operatorios (incluyendo la hospitalización prolongada y los regímenes inmunosupresores), que desencadenan limitaciones de la capacidad física que alcanzan, como en el caso del trasplante pulmonar, hasta los 2 años tras el mismo (Didsbury, 2013; Wickerson, 2010).

El efecto beneficioso de la actividad física observado en la formación ósea y adquisición del PMO en la niñez y adolescencia puede tener extensiones a la población adulta, con resultados que en la mayoría de las revisiones concluyen con un efecto favorable de la actividad física sobre la DMO lumbar pese a la baja calidad metodológica de los estudios evaluados. Actividad física basada especialmente en entrenamiento de resistencia y ejercicios de intensidad moderada. (Berard, 1997; Howe, 2011; Bolam, 2013). Habiéndose descrito recuperaciones de la DMO lumbar a medio plazo en trasplante pulmonar (Mitchell, 2003) potenciando además los efectos de la terapia con bifosfonatos en la recuperación de la masa ósea pos-trasplante (Braith, 2003; Braith, 2007).

El desarrollo por tanto de programas que combinen en la prevención de la osteoporosis el empleo de terapias que reduzcan la resorción ósea (bifosfonatos), junto con tratamientos que favorezcan la formación ósea (calcio y vitamina D), así como la promoción de la actividad física y el reacondicionamiento de los pacientes que permita mejorar su capacidad funcional, función muscular y salud ósea, es uno de los retos en el abordaje multidisciplinar de los pacientes trasplantados, con el objetivo de lograr los mejores resultados clínicos, funcionales y de calidad de vida de estos pacientes.

II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

La elevada prevalencia de osteoporosis y el consiguiente riesgo de fractura de los pacientes candidatos a trasplante pulmonar exigen el diseño de estrategias que permitan abordar de forma precoz la evaluación, seguimiento y tratamiento de la misma.

La ausencia hasta ahora de un “gold standard” sobre los programas de prevención y tratamiento a seguir, así como la imprecisión sobre el momento más adecuado para su implantación, ha facilitado la creación de protocolos de intervención a nivel local que requieren de una evaluación continua con el objetivo de comprobar su eficacia y posibles mejoras.

El estudio del funcionamiento de un *Protocolo para la prevención y manejo de la osteoporosis en el Trasplante Pulmonar* iniciado tras la puesta en marcha en 2008 de la Unidad de Trasplante en el Hospital Universitario Doce de Octubre, nos permite conocer la historia natural y evaluar el impacto de las medidas establecidas para la optimización del abordaje de la osteoporosis.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La implantación de programas de prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes candidatos a trasplante pulmonar modifica el curso evolutivo de la osteoporosis asociada a trasplante de órgano sólido.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Estudiar la incidencia de fracturas y la pérdida de masa ósea, así como los posibles factores de riesgo asociados a la osteopenia y osteoporosis en el trasplante pulmonar en pacientes incluidos en un Programa de Trasplante Pulmonar.

Objetivos específicos.

- 1) Describir la prevalencia de osteoporosis y fracturas por fragilidad presentes en los pacientes candidatos a trasplante pulmonar, así como las características clínicas y factores relacionados con la osteoporosis durante el periodo pre-trasplante.
- 2) Determinar la incidencia acumulada y la tasa de incidencia de fracturas por fragilidad durante el primer año pos-trasplante.
- 3) Estimar la magnitud de la pérdida de masa ósea durante el primer año pos-trasplante.
- 4) Analizar la relación de los distintos factores de riesgo sobre la incidencia de fracturas y la densidad mineral ósea en el primer año pos-trasplante.
- 5) Conocer la evolución de los marcadores de remodelado óseo y su relación con la incidencia de fracturas y la magnitud de la pérdida de masa ósea durante el primer año pos-trasplante.

III. MATERIAL Y MÉTODO

A. Ámbito de estudio.

Para la elaboración de este estudio se evaluaron los pacientes procedentes de la Unidad de Trasplante pulmonar del Hospital Universitario Doce de Octubre. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del centro hospitalario.

1) Servicio Madrileño de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

En 2001, se efectúa la ordenación sanitaria de la Comunidad de Madrid mediante la *Ley 12/2001, de Ordenación Sanitaria de la Comunidad de Madrid (Ley 12/2001)*, definiéndose un modelo de provisión de servicios sanitarios correspondiente a una Red Sanitaria Única de Utilización Pública, a la que se incorporan todos los recursos traspasados desde el precedente Instituto Nacional de la Salud (INSALUD), los centros de provisión del Servicio Madrileño de Salud, y los centros concertados con titularidad pública y privada.

Inicialmente, la creación del Sistema Sanitario de la Comunidad de Madrid se estructura mediante la desconcentración en las denominadas Áreas Sanitarias, con adscripción entre otros del Hospital Doce de Octubre (HU12O), desde el antiguo INSALUD al Instituto Madrileño de Salud constituyéndose en hospital de referencia de la denominada Área 11. Sin embargo, la *Ley 6/2009, de 16 de noviembre, de Libertad de Elección en la Sanidad de la Comunidad de Madrid* sienta las bases de un nuevo marco de atención basado en la libre elección de médico, por lo que el Sistema Sanitario de la Comunidad de Madrid es reorganizando en un Área Sanitaria Única integrada por el conjunto del territorio de la Comunidad en el que el HU12O pasa a ser el hospital de referencia de la zona sur de la región.

2) Hospital Universitario Doce de Octubre.

El HU12O es un hospital universitario de tercer nivel, público, perteneciente al Servicio Madrileño de Salud de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, constituido por tres edificios: Residencia General, Hospital Materno Infantil y Centro de Actividades Ambulatorias ([Figura 12](#)). Cuenta además con tres Centros de Especialidades Periféricos en su zona de influencia, situados en Villaverde, Orcasitas y Carabanchel.

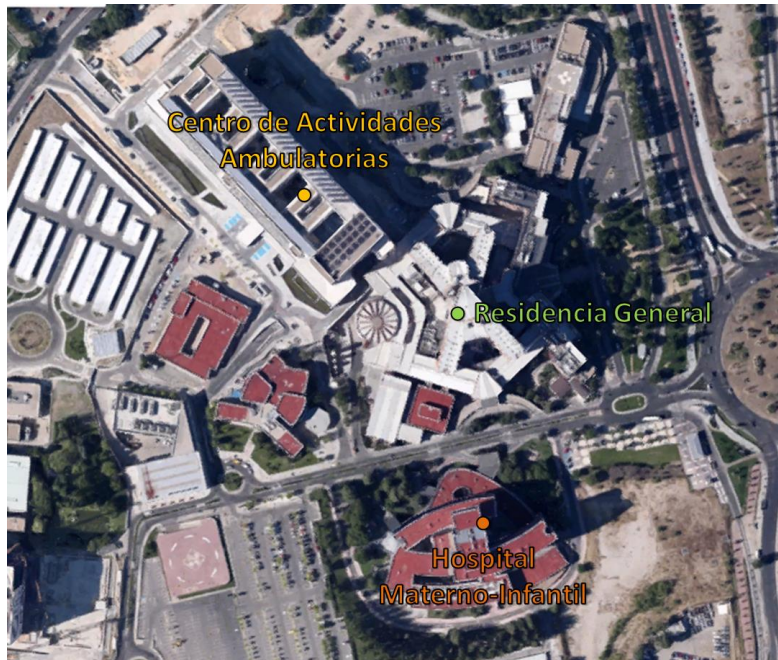


Figura 12: Plano del centro hospitalario Hospital 12 de Octubre.

Es uno de los hospitales más grandes de España en cuanto a superficie y número de camas; hasta 1300 camas instaladas, 40 quirófanos y casi 350 locales de consulta. Capaz de atender la mayoría de los problemas de salud de los pacientes gracias a su nivel de especialización y dotación de alta tecnología. Atiende a una población de referencia de más de 400.000 habitantes, así como de otros distritos madrileños y comunidades autónomas. Entre sus cifras de actividad anuales destacan 39.000 intervenciones quirúrgicas, 44.000 ingresos y 230.000 urgencias; habiendo logrado en 2014 ocupar el primer puesto en el país en cuanto al número total de trasplantes de órgano sólido, trasplante renal y donantes (HU12O, 2015).

Centro de referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR) según las disposiciones *Real Decreto 1302/2006 (RD 1302/2006)*, tras la Resolución de 1 de septiembre de 2015, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI, 2016), dispone entre los procedimientos y patologías de referencia designados de la acreditación para el trasplante pulmonar en el adulto.

3) Unidad de Trasplante Pulmonar.

La Unidad de Trasplante Pulmonar del HU12O (UTP-HU12O) es una unidad multidisciplinar constituida por especialistas de cirugía torácica, neumología,

anestesia y rehabilitación, con el que colaboran Unidades de Referencia Nacional, como la Unidad de Hipertensión Arterial Pulmonar y la Unidad de Esclerodermia, así como profesionales especialistas en cardiología, endocrinología, infecciosas y radiología. Cuenta actualmente con la certificación ISO 9001:2008 concedida en 2014 por parte de la Asociación Española de normalización y Certificación (AENOR).

Puesta en marcha en septiembre de 2008, comienza su actividad el 1 de octubre de 2008 con la incorporación de facultativos con amplia experiencia en trasplante pulmonar, asumiendo durante su primer mes de actividad la lista de espera de trasplante pulmonar del Hospital Puerta de Hierro, debido al cierre temporal del mismo por traslado, realizando el 17 de octubre de 2008 el primer trasplante pulmonar.

Desde el inicio de su actividad en 2008 hasta Enero de 2015, se han incluido 153 pacientes en lista de espera de los que se han realizado 115 trasplantes (UTP-HU12O, 2015) con una actividad creciente anual, que supuso en 2013 el 9% de la actividad trasplantadora pulmonar a nivel nacional y el 40% en la Comunidad de Madrid.

Con una lista de espera media de 185 días (1-997), la mortalidad en la misma ha sido del 2%. La supervivencia media de los pacientes trasplantados es del 94,3% a los 3 meses, el 87% al año, el 80% a los tres años y del 72% a los 5 años. Habiéndose realizado 72 (62,6%) trasplante bilateral y 43 (37,4%) unilateral, con una distribución de patologías respiratorias:

- Enfermedades obstructivas: 41 (35,7%)
- Enfermedades restrictivas: 40 (34,8%)
- Enfermedades supurativas: 9 (7,8%)
- Enfermedades vasculares: 20 (17,4%)
- Otras: 3 (2,6%)
- Retrasplante: 2 (1,7%)

3.1. Protocolo de Trasplante pulmonar. Desde la creación de la UTP-HU12O se estableció un PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR (ver **Anexo I**) específicamente diseñado siguiendo las guías y recomendaciones actuales, con el fin de realizar una adecuada selección de los pacientes

candidatos a trasplante pulmonar, así como un correcto manejo y seguimiento del paciente desde su ingreso en la lista de espera hasta el trasplante pulmonar y tras el mismo (de Pablo, 2013).

Aceptando como candidatos a TP a aquellos pacientes que cumplan los criterios definidos por las guías nacionales e internacionales para la selección de candidatos a TP (Roman, 2011; Weill, 2015), se valora cada caso individualmente, presentándolo en sesión clínica conjunta donde todos los miembros de la UTP-HU12O deciden su aceptación o inclusión, siguiendo 3 fases de evaluación.

Con el objetivo de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los candidatos seleccionados, se realiza además una valoración por parte del médico rehabilitador que incluye, de acuerdo a un programa protocolizado, la evaluación de la situación funcional del paciente, calidad de vida relacionada con la salud, reserva musculoesquelética, estudio de la osteoporosis, y prescripción de tratamiento individualizado, que será aplicado por los terapeutas del equipo con el objetivo de lograr un reacondicionamiento muscular que permita al candidato realizar una marcha independiente y ser capaz al menos de recorrer 150 metros.

3.2. Programa de Rehabilitación del Trasplante Pulmonar. Basado en la evidencia disponible (Ramos-Solchaga, 2016; Juarros-Monteagudo, 2012), incluye la valoración y tratamiento del paciente durante todo el periodo de estudio pre-inclusión en lista de espera hasta la fase posterior una vez el paciente ha sido intervenido y continua tras el alta hospitalaria. Constituido por un plan de tratamiento individualizado dividido en cuatro fases (ver **Anexo II**), incluye la aportación de información a cada paciente sobre su enfermedad, así como las estrategias y los objetivos de Rehabilitación que van aplicarse en cada caso.

La cooperación y comunicación entre los distintos miembros de la Unidad de Rehabilitación (médico, terapeuta ocupacional y fisioterapia) es imprescindible para lograr los objetivos del plan de tratamiento de rehabilitación.

Tras el alta hospitalaria los pacientes son evaluados el 1^{er} y 2^o mes para valorar el alta de las sesiones ambulatorias; así como al 6^o mes, al año y en años sucesivos, incluyendo valoración de osteoporosis, análisis de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC) y capacidad funcional (test de 6 minutos marcha).

Tras la finalización del tratamiento ambulatorio, los pacientes deberán conocer el nivel de esfuerzo al que pueden trabajar y el programa de tratamiento domiciliario que deberán mantener toda la vida, así como el seguimiento de una correcta alimentación, con el objetivo de mantener una buena condición física y un IMC en niveles saludables.

Dentro del PROGRAMA DE REHABILITACIÓN EN EL TRASPLANTE PULMONAR existe un apartado específico definido para la evaluación, diagnóstico y tratamiento de la osteopenia y osteoporosis, y sus complicaciones constituyendo el PROTOCOLO DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS (PROT-TXP-12).

3.3. *Protocolo de Prevención y Tratamiento de la Osteoporosis:* Implantado en el centro desde 2008, tiene el objetivo de que todos los pacientes candidatos a trasplante tengan un estudio de DMO basal y un estudio radiográfico de columna dorsal y lumbar que permita la valoración de posibles fracturas vertebrales, permitiendo el inicio de la prevención y tratamiento de esta complicación antes del trasplante. La evaluación de los pacientes en riesgo así como el seguimiento y la prescripción del tratamiento, tanto antes como después el trasplante, es responsabilidad de los médicos rehabilitadores, siguiendo un cronograma de seguimiento ([Tabla 12](#)).

Idealmente, todos los pacientes sometidos a TP deben tener un estudio de osteoporosis antes de la fecha de trasplante, con un seguimiento anual hasta la fecha de trasplante, y si no es posible realizar este estudio, en el pos-trasplante inmediato.

Tabla 12: Pauta de seguimiento según el PROTOCOLO DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL TRASPLANTE PULMONAR (PROT-TXP-12) del HU12O.

	BASAL	POSTXP	3 MESES	6 MESES	1 AÑO	18 MESES	2 AÑOS
Bioquímica	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Calcio en orina 24 h	✓	✓	✓	✓	✓		✓
Remodelado	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Densitometría	✓		✓		✓		✓
Rx Columna*	✓						

*Se realizarán radiografías dependiendo de la sintomatología del paciente. Valorando la necesidad de RMN o gammagrafía ósea para diferenciar fracturas vertebrales antiguas o recientes.

Las pruebas a incluir dependiendo de la etapa de evaluación constarán de una valoración con anamnesis, exploración física y solicitud de pruebas complementarias (ver **ANEXO II**), así como la prescripción de tratamiento en base a los resultados de la DMO, considerando que los pacientes iniciarán un tratamiento con Carbonato cálcico de 1.500 mg/día (600 mg de Calcio elemento) y Vitamina D 800 UI/día (Calcium-Sandoz D® o Ideos Unidia® o Mastical D Unidia® o Natecal D®), a lo que se añadirá, teniendo en cuenta las contraindicaciones del uso de bifosfonatos:

- Pacientes con fractura vertebral osteoporótica reciente (con independencia del DMO) o pacientes con T-score <-1:
 - Alendronato sódico oral 70 mg/semanal (Fosamax semanal®), o
 - Ácido zoledrónico i.v. 5 mg/año en infusión diluida en 100 ml de suero fisiológico o suero salino al 5% durante 15 minutos (Aclasta®).
- Pacientes con T-score entre 0 y -1, con pérdidas >4% anual en columna lumbar o >7% en cuello femoral y en tratamiento con prednisona:
 - Alendronato sódico oral 70 mg/semanal (Fosamax semanal®).

En todos los casos si se detecta déficit de vitamina D se añadirá 1 ampolla de calcifediol® 16.000 UI (266 mcg) cada 15 días durante 8 semanas, repitiendo el control a los tres meses del inicio del tratamiento.

En aquellos pacientes con osteoporosis severa y fracturas osteoporóticas previas que no respondan al tratamiento con bifosfonatos o que presenten intolerancia a los mismos, se planteará tratamiento con teriparatida 20 mcg/80 mcl en solución inyectable, 1 iny/día durante 24 meses (Forsteo®).

El tratamiento farmacológico podrá suspenderse en pacientes con T-score > -1 y sin factores de riesgo, realizándose un control posterior al año de la retirada del mismo.

Además del tratamiento farmacológico, el ejercicio juega un papel relevante en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, por lo que se incluirán actividades de trabajo en carga con resistencia de la gravedad y recomendaciones al paciente en la realización de ejercicios isométricos y de carga en bipedestación (marcha a ritmo tranquilo) en domicilio, así como la incorporación a actividades dependiendo de su edad y condición física (gimnasia, danza, aparatos, pilates con aparatos, atletismo, juegos colectivos de pelota, etc.).

B. Diseño del estudio.

1) Tipo de estudio:

Estudio de cohorte retrospectivo en el que se evalúa la incidencia de fracturas y el grado de pérdida de masa ósea en pacientes trasplantados pulmonares.

2) Sujetos de estudio:

Pacientes intervenidos de trasplante pulmonar en el Hospital Universitario Doce de Octubre (HU12O). Los pacientes se incluyeron consecutivamente según la fecha de la primera consulta en rehabilitación pre-trasplante.

3) Criterios de inclusión y exclusión:

3.1. *Criterios de inclusión:*

- Pacientes sometidos a trasplante pulmonar entre 1 de enero de 2009 y 31 de diciembre de 2014 en el HU12O, incluidos en el Programa de Rehabilitación en el Trasplante Pulmonar.

3.2. *Criterios de exclusión:*

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no hubieran sido evaluados para inclusión en el Programa de Rehabilitación en el Trasplante Pulmonar previo al trasplante.
- Pacientes que no hubieran superado el periodo de seguimiento de 3 meses pos-trasplante.

4) Estimación del tamaño muestral:

Dado que la población de pacientes trasplantados es finita (115 pacientes) se estimó un tamaño muestral de 99 sujetos suficiente para obtener una incidencia de fracturas pos-trasplante del 8%, de acuerdo a una confianza del 95%, una precisión del 3% y la estimación de un 15% de pérdidas (Hariman, 2014)

5) Periodo de seguimiento y recogida de datos:

El periodo de estudio se estableció desde la fecha de la primera valoración del paciente en la consulta de rehabilitación pre-trasplante hasta 12 meses desde la fecha de la intervención quirúrgica.

La recogida de información se realizó tras revisión de la Historia Clínica Electrónica (HCE) del hospital (HP-CIS y HP-Doctor) y formato en papel. Los datos se registraron a través de un formulario de recogida de datos diseñado ad hoc en una base de datos relacional y normalizada diseñada al efecto con Access de Microsoft® (ver **ANEXO III**).

Los pacientes eran evaluados clínicamente en las consultas de rehabilitación desde el periodo preoperatorio, durante el ingreso y de forma ambulatoria tras el alta hospitalaria.

El seguimiento durante el ingreso era realizado en el postoperatorio inmediato mediante visita en la Unidad de Reanimación postanestesia (REA) y planta de hospitalización. Tras el alta, el seguimiento se establecía mediante visitas periódicas de la consulta de rehabilitación, evaluando a los 3 y 12 meses el estado mineral óseo mediante densitometría ósea, y a los 6 y 12 meses los marcadores de remodelado óseo y parámetros bioquímicos de acuerdo al

PROTOCOLO DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL TRASPLANTE PULMONAR (PROT-TXP-12) implantado en el centro ([Tabla 12](#)).

Para la recogida de datos durante el periodo de estudio se establecieron 4 puntos de corte de acuerdo a la pauta de seguimiento establecida en el programa

- Medición basal: fecha de la primera consulta de rehabilitación.
- Postoperatorio: fecha de alta hospitalaria o fecha de evaluación antes de la revisión de los tres meses en caso de hospitalización prolongada.
- Revisión a los 3 meses: fecha de revisión en consultas correspondiente al periodo de 3 meses.
- Revisión a los 6 meses: fecha de revisión en consultas correspondiente al periodo de 6 meses.
- Revisión a los 12 meses: fecha de revisión en consultas correspondiente al periodo de 12 meses.

Teniendo en cuenta el diseño retrospectivo del estudio en el contexto de práctica clínica habitual y la variabilidad de las fechas de realización de pruebas complementarias también se recogieron las fechas de realización de las mismas (remodelado óseo basal, postoperatorio, 6 meses y 12 meses, y DXA basal, 3 meses y 12 meses)

5.1. Calidad de los datos. Los datos demográficos y relacionados con el trasplante se cotejaron con el registro de la base de datos de trasplante pulmonar de la Unidad de Trasplante Pulmonar.

5.2. Confidencialidad de los datos. Se tuvieron en cuenta todas las medidas establecidas en la Ley Orgánica de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos (LORTAD) 15/1999 de 13 de diciembre (RCL 1999, 3058). A todos los pacientes se les asignó un código de identificación anonimizado, realizándose el análisis con la base de datos que sólo incluía dichos códigos sin datos personales.

C. Descripción de las variables.

La evaluación de las variables se definió en base al PROTOCOLO DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL TRASPLANTE PULMONAR (PROT-TXP-12).

1) Variables principales:

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SÍSTEMA DETERMINACIÓN
Nueva fractura	Dicotómica	SI/NO	Revisión Rx e informes HCE, y cálculo IFC
Número de fracturas	Cuantitativa discreta		Revisión Rx e informes HCE
Tipo de fractura	Dicotómica	Vertebral No vertebral	Revisión Rx e informes HCE
IFC	Cuantitativa continua		Revisión Rx (cálculo descrito en apartado C.3 "Métodos de medición")
Fecha de fractura	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión Rx e informes HCE
DMO lumbar/femoral	Cuantitativa continua	g/cm ²	Revisión DXA
T-score lumbar/femoral	Cuantitativa continua	DE	Revisión DXA
Z-score lumbar/femoral	Cuantitativa continua	DE	Revisión DXA
Pérdida masa ósea	Categorica ordinal	Normal Osteopenia Osteoporosis	Definida de acuerdo a criterios OMS de valores T-score: T-score ≥ -1 . T-score < -1 y $> -2,5$. T-score $\leq -2,5$.
Pérdida porcentual de masa ósea	Cuantitativa continua	%	Cálculo: $((\text{DMO última} - \text{DMO basal}) / \text{DMO basal}) * 100$

HCE: Historia Clínica Electrónica; IFC: Índice de Fractura de Columna; DMO: Densidad Mineral Ósea; DE: Desviación estándar; DXA: absorciometría dual de rayos X; OMS: Organización Mundial de la Salud.

2) Variables secundarias.

2.1. Variables relacionadas con el riesgo de padecer osteoporosis comunes con la población general.

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SÍSTEMA DETERMINACIÓN
Fecha nacimiento	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Edad	Cuantitativa continua	Años	Cálculo Fecha trasplante-Fecha nacimiento
Edad ≥ 50 años	Dicotómica	SI/NO	Categorización de la variable edad
Sexo	Dicotómica	Hombre/Mujer	Revisión HCE
Menopausia precoz	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (si aplicable). Menopausia registrada en edad inferior a 50 años.
Altura	Cuantitativa continua	cm	Revisión HCE
Peso	Cuantitativa continua	kg	Revisión HCE
IMC	Cuantitativa continua	kg/cm ²	Cálculo peso/talla ²
Malnutrición	Categoría ordinal	Desnutrición Normopeso Sobrepeso Obesidad	Categorización IMC <19 kg/m ² 19-24,5 kg/m ² ≥25 kg/m ² ≥30 kg/m ²
Hábito tabáquico previo	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Índice paquetes/año	Cuantitativa continua	paq/año	Revisión HCE (consumo cigarrillos diario*años consumo/20)
Hábito enólico	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Diabetes mellitus	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Artritis reumatoide	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Insuficiencia renal	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Enfermedad hepática crónica	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Gastrectomía	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Insuficiencia cardíaca	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Hiperparatiroidismo primario	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Hipoparatiroidismo	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Hipotiroidismo	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Síndrome de Cushing	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE

Actividad física en infancia/juventud	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Actividad fuera de casa	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (referencia a "... el paciente sale a diario...", "... camina fuera de casa..." o fórmulas similares)
Antecedentes de fractura	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Antecedente fractura osteoporótica previa	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea, o causada por un traumatismo que, en un individuo sano, no se hubiese producido)
Antecedente de fractura traumática previa	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (referencia a fracturas ocurridas en infancia o tras traumatismo de alta energía)
Ingreso prolongado previo	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (referencia a ingresos superiores a 7 días en un periodo inferior a un año hasta la fecha del trasplante)

HCE: Historia Clínica Electrónica; IMC: Densidad Mineral Ósea.

2.2. Variables relacionadas con la enfermedad pulmonar.

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SÍSTEMA DETERMINACIÓN
Año diagnóstico	Cuantitativa continua		Revisión HCE
Tiempo desde diagnóstico	Cuantitativa continua	Años	Cálculo Año trasplante-Año diagnóstico
Tipo enfermedad pulmonar	Categoría nominal	Obstructiva Restrictiva Supurativa Vascular Otras	Revisión HCE (de acuerdo al diagnóstico de la enfermedad referida para el trasplante)
Retrasplante	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Esteroides sistémicos	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Dosis acumulada GCS	Cuantitativa continua	mg/día	Revisión HCE (Cálculo acumulativo de prednisona y equivalencia de otros esteroides. Empleo de calculadora online: http://www.rccc.eu/ppc/calculadoras/corticoides.htm)

Grado consumo GCS	Categórica ordinal	Bajo Moderado Alto	Categorización Dosis acumulada GCS <2,5 mg/día 2,5-7,4 mg/día ≥7,5 mg/día
Esteroides inhalados	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Dosis acumulada GCI	Cuantitativa continua	mcg/día	Revisión HCE (cálculo acumulativo diario asumiendo equivalencia 1:1 entre budesonida y beclometasona y 1:2 con fluticasona)
Otros fármacos		Texto	Revisión HCE
VEF (% predicho)	Cuantitativa continua	%	Revisión HCE
6MWT	Cuantitativa continua	metros	Revisión HCE (Siguiendo las guías de la ATS; cálculo descrito en apartado C.3 "Métodos de medición")
Clasificación NYHA	Categórica ordinal	Clase I Clase II Clase III Clase IV	Revisión HCE (referencia de acuerdo a los criterios de la NYHA) No limitación de la actividad física. Ligera limitación de la actividad física. Marcada limitación de la actividad física. Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort.
Grado de disnea	Categórica ordinal	Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4	Revisión HCE (referencia al grado de disnea basado en la Escala modificada del MMRC de la ATS) Disnea al andar deprisa en llano, o subiendo una pendiente poco pronunciada. La disnea le impide mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso. La disnea le hace parar a descansar al andar unos 100 metros, o después de pocos minutos de andar en llano. La disnea le impide salir de casa, o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

HCE: Historia Clínica Electrónica; GCS: Glucocorticoides sistémicos; GCI: Glucocorticoides Inhalados; VEF: Volumen espiratorio forzado; 6MWT: Test de marcha de Seis minutos; NYHA: New York Heart Association; MMRC: Medical Research Council; ATS: American Thoracic Society.

2.3. Variables relacionadas con el trasplante.

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SÍSTEMA DETERMINACIÓN
Fecha de inclusión en lista de espera	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha de trasplante	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE

Fecha de desconexión VM	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha de alta UCI	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha de alta hospitalaria	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Tipo de trasplante	Dicotómica	Unipulmonar/ Bipulmonar	Revisión HCE
Lateralidad	Dicotómica	Derecho/Izquierdo	Revisión HCE
Tiempo de isquemia pulmonar	Cuantitativa continua	(min)	Revisión HCE
Complicaciones postrasplante	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (referidas en la HCE de neumología)
Rechazo	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Bolus de GC	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Reingreso	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Fecha de reingreso	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Número de reingresos	Cuantitativa discreta		Revisión HCE
Éxito	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE
Motivo de éxito	Categorica nominal	Cardiovascular Pulmonar Cerebrovascular Enfermedad maligna Hemorragia Fallo del injerto Infección por CMV Otras infecciones Rechazo agudo Rechazo crónico Otras causas	Revisión HCE
Otras complicaciones		Texto	Revisión HCE
Tiempo en lista de espera	Cuantitativa continua	Meses	Cálculo Fecha trasplante-Fecha inclusión en lista de espera
Tiempo de VM	Cuantitativa continua	Días	Cálculo Fecha de desconexión VM -Fecha trasplante
Tiempo de ingreso en UCI	Cuantitativa continua	Días	Cálculo Fecha de alta REA -Fecha trasplante
Tiempo de hospitalización	Cuantitativa continua	Días	Cálculo Fecha de alta hospitalaria -Fecha trasplante

HCE: Historia Clínica Electrónica; VM: Ventilación mecánica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; GC: Glucocorticoides; CMV: Citomegalovirus.

2.4. Variables relacionadas con la inmunosupresión.

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SÍSTEMA DETERMINACIÓN
Cambio de inmunosupresor	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (cambio de pauta de una revisión a otra)
Prednisona	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (pauta y dosis a fecha revisión; si pauta post-rechazo se tomaron los valores de la última revisión antes del rechazo)
Dosis prednisona	Cuantitativa continua	mg/día	Revisión HCE
CsA	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (pauta y dosis a fecha revisión)
Dosis CsA	Cuantitativa continua	mg/12h	Revisión HCE
Niveles CsA	Cuantitativa continua	mg/dl	Revisión informe laboratorio
FK506	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (pauta y dosis a fecha revisión)
Dosis FK506	Cuantitativa continua	mg/día	Revisión HCE (Se consideró la equivalencia entre Prograf/12h vs Advagraf/24h en una relación 1:1 (mg:mg) manteniendo la dosis diaria total)
Niveles FK506	Cuantitativa continua	ng/dl	Revisión informe laboratorio
MMF	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (pauta y dosis a fecha revisión)
Dosis MMF	Cuantitativa continua	mg/12h	Revisión HCE (Se consideró la equivalencia de Myfortic vs Cellcept en una relación 1440mg/día:2000mg/día)
Niveles MMF	Cuantitativa continua	µg/ml	Revisión informe laboratorio
Aza	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (pauta y dosis a fecha revisión)
Dosis Aza	Cuantitativa continua	mg/día	Revisión HCE
mTOR	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (pauta y dosis a fecha revisión)
Dosis mTOR	Cuantitativa continua	mg/12h	Revisión HCE

HCE: Historia Clínica Electrónica; CsA: Ciclosporina A; FK506: Tacrólimus; MMF: Micofenolato mofetil; Aza: Azatioprina; mTOR: Mammalian target of rapamycin inhibitors.

2.5. Variables relacionadas con el seguimiento del programa de rehabilitación.

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SÍSTEMA DETERMINACIÓN
Fecha primera consulta	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha consulta pos-trasplante	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha revisión 3 meses	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha revisión 6 meses	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha revisión 12 meses	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha inicio fase I fisioterapia	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha fin fase I fisioterapia	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha DXA basal	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha DXA 3 meses	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha DXA 12 meses	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha remodelado óseo basal	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha remodelado óseo 3m	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Fecha remodelado óseo 12m	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE

HCE: Historia Clínica Electrónica; DXA: Absorciometría dual de rayos X.

2.6. Variables relacionadas con el tratamiento frente a osteoporosis.

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SÍSTEMA DETERMINACIÓN
Tratamiento previo	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (referencia a tratamiento previo a la valoración de rehabilitación con calcio, vitamina D y/o antirresortivo/bifosfonatos)
Tipo de tratamiento previo	Categórica nominal	Ninguno Calcio Calcio+VitaminaD Calcio+Vitamina D+antirresortivo	Revisión HCE
Fecha inicio pre-trasplante	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE (fecha de inicio con algún tratamiento tras primera consulta)
Calcio+vitamina D	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (pauta a fecha revisión)
Bifosfonatos orales	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (pauta a fecha revisión)
Ácido zoledrónico	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (pauta a fecha revisión)
Fecha infusión calcifediol	Fecha	dd/mm/yyyy	Revisión HCE
Teriparatida	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (pauta a fecha revisión)
Otro tratamiento	.	Texto	Revisión HCE

Cambio tratamiento	Dicotómica	SI/NO	Revisión HCE (cambio de pauta de una revisión a otra)
---------------------------	------------	-------	---

HCE: Historia Clínica Electrónica.

2.7. Variables de laboratorio.

VARIABLE	TIPO VARIABLE	UNIDAD MEDIDA	SÍSTEMA DETERMINACIÓN
Creatinina	Cuantitativa continua	mg/dl	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 0,5-0,9 mg/dl)
Albúmina	Cuantitativa continua	g/dl	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 3,5-5,0g/dl)
Fósforo	Cuantitativa continua	mg/dl	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 2,3-4,6 mg/dl)
Calcio sérico	Cuantitativa continua	mg/dl	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 8,4-10,2 mg/dl)
Aclaramiento de creatinina	Cuantitativa continua	ml/min	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 71-151 ml/min)
Calcio en orina 24h	Cuantitativa continua	mg/día	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 6,8-21,0 mg/dl)
Diuresis	Cuantitativa continua	ml/día	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 800-1500 ml/día)
Calciuria en 24h	Cuantitativa continua	mg/ml	Cálculo (Diuresis*Calcio orina 24h)/100 (considerados valores normales: 150-300 mg/día)
FAO	Cuantitativa continua	UI/l	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 15,0-40,0 UI/l)
PTH	Cuantitativa continua	pg/ml	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 10,0-55,0 pg/ml)
Vitamina D	Cuantitativa continua	ng/ml	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 15,0-55,0 ng/ml)
Osteocalcina	Cuantitativa continua	ng/ml	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 8,0-48,0 ng/ml)
β-CTX	Cuantitativa continua	ng/ml	Revisión informe laboratorio (considerados valores normales: 0,01-0,70 ng/ml)

FAO: Fosfatasa Alcalina Ósea; PTH: Hormona paratiroidea; β-CTX: β-CrossLaps.

Se establecieron 5 puntos de corte para la recogida de datos de las variables ([Tabla 13](#)).

Tabla 13: Puntos de corte para recogida de datos y variables recogidas.

TIPO DE VARIABLE	BASAL	POSTXP	3 MESES	6 MESES	1 AÑO
Variables principales	✓	✓	✓	✓	✓
Relacionadas con el riesgo de padecer osteoporosis comunes con la población general	✓				
Relacionadas con la enfermedad pulmonar	✓				
Relacionadas con el trasplante		✓			✓
Variables relacionadas con la inmunosupresión		✓	✓	✓	✓
Variables relacionadas con el seguimiento del programa de rehabilitación	✓	✓	✓	✓	✓
Variables relacionadas con el tratamiento frente a osteoporosis	✓	✓	✓	✓	✓
Variables de laboratorio	✓	✓	✓	✓	✓

3) Métodos de medición:

3.1. Radiología de columna dorso-lumbar e Índice de fractura de columna:

Para evaluar la presencia y gravedad de las fracturas osteoporóticas se empleó el método semicuantitativo de Genant.

Se realiza en la valoración inicial (con el paciente en decúbito supino o lateral según la proyección) radiografías antero-posterior y lateral de columna dorsal y lumbar centrada en D7 y L2 respectivamente, en las que se visualice claramente de C7 a L1 y de T12 a S1.

- Proyección anteroposterior: Permite definir claramente el número de vertebras, posibles anomalías y detectar fracturas vertebrales.
- Proyección lateral: La más importante para la valoración de fracturas vertebrales. La severidad de la fractura es evaluada con inspección visual del grado de reducción de la altura vertebral y cambios morfológicos.

Se compara la vértebra con las adyacentes o iguales, observando el porcentaje de reducción de la altura y/o área proyectada de la vértebra ([Figura 13](#)), clasificando las fracturas según el grado (Tabla 9) (*Ensrud, 2011*).

Grado 0: Normal



Grado 1: Fractura vertebral leve



Grado 2: Fractura vertebral moderada



Grado 3: Fractura vertebral severa



Figura 13: Grado de clasificación de fracturas vertebrales osteoporóticas de acuerdo al método semicuantitativo de Genant (Fuente: Ensrud, 2011).

El índice de fractura de columna (IFC) se calcula sumando todos los grados asignados a las vértebras dividido entre el número de vértebras evaluadas.

La valoración de las fracturas incidentales se basa en la presencia de cambios progresivos que llevan a un aumento en el grado de deformidad. Por lo que fracturas prevalentes en la radiografía basal pueden considerarse incidentales si la deformidad en las radiografías sucesivas es mayor.

3.2. Densitometría ósea: La técnica empleada para la medición de la masa ósea fue la absorciometría dual de rayos X (DXA). Para ello se utilizó el densitómetro Discovery W™ de HOLOGIC INC. (MA, EEUU) ([Figura 14](#)), empleando la población NHANES de Hologic para la estimación del T-score y Z-score.

El densitómetro está compuesto por los siguientes elementos:

- Una unidad de exploración con un generador de rayos X y un sistema de detección de radiaciones que se desplaza sincrónicamente a lo largo de la superficie donde se sitúa el paciente.
- Un ordenador encargado de controlar el sistema, producir la digitalización y aportar los datos densitométricos.
- Una consola de control, provista de monitor de visualización de imágenes, teclado, video-impresora y un sistema de conservación de datos.



Figura 14: Densitómetro Discovery W™ de HOLOGIC INC. (Fuente: <http://www.hologic.com/>)

Se analizan las siguientes regiones:

- Columna lumbar: Columna total (vértebras L1-L4 en proyección antero posterior).
- Región proximal del fémur: Cadera total (Cuello femoral, zona trocantérea, zona intertrocantérea).

De cada una de esas localizaciones, el densitómetro determina el contenido mineral óseo (gramos) y el área (cm²). A partir de ambos valores, calcula automáticamente la DMO en gramos/cm². Para cada sujeto y para cada localización estudiada, se calculan las puntuaciones T-score y Z-score:

$$T - score = \frac{DMO \text{ del sujeto} - \text{Media PMO adultos jóvenes mismo sexo}}{\text{Desviación standar de adultos jóvenes mismo sexo}}$$

$$Z - score = \frac{DMO \text{ del sujeto} - \text{Media DMO sujetos misma edad y sexo}}{\text{Desviación standar de sujetos de misma edad y sexo}}$$

La clasificación de la DXA de los sujetos se realizó de acuerdo a los criterios de la OMS:

- Normal: T-score ≥ -1 .
- Osteopenia: T-score < -1 y $> -2,5$.
- Osteoporosis: T-score $\leq -2,5$.
- Osteoporosis severa: T-score $\leq -2,5$ + fracturas por fragilidad.

Las mediciones de DMO se determinaron basalmente, a los tres y a los doce meses pos-trasplante. Los cambios se expresan en porcentaje con respecto al valor basal.

Ejemplo:

$$\text{Porcentaje del cambio DMO} = \frac{(DMO \text{ 3 meses} - DMO \text{ basal})}{DMO \text{ basal}} \times 100$$

3.3. Test de 6 minutos marcha: El Test de la marcha de 6 min (6MWT) es una prueba ampliamente reconocida y estandarizada que aporta información valiosa en la evaluación clínica de los pacientes y se caracteriza por su simplicidad y bajo coste.

Para su realización, se precisa de un terreno completamente llano, con una longitud no inferior a 20 metros, no transitado. La prueba se lleva a cabo recorriendo de ida y vuelta un tramo de corredor, delimitado por señales tipo conos de tráfico situados a ~29 m entre sí, dejando 0,5 m en cada extremo para que el paciente pueda girar.

Se toman las constantes vitales de frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno, grado de disnea y fatiga en extremidades inferiores según escala de Borg modificada tanto al inicio como al final de la prueba. Utilizando oxígeno suplementario en caso de que la SaO₂ sea menor del 90% en condiciones basales, con un rango de oxígeno de 2-3 litros por minuto (lpm) que permita mantener una saturación basal SaO₂ $\geq 90\%$.

Una vez situados en uno de los extremos del trayecto se da la señal de empezar a caminar, iniciándose el cronometraje. A cada minuto se obtienen el pulso y la saturación de oxígeno, continuando la prueba mientras el paciente presente una SaO₂ $\geq 85\%$ y se encuentre asintomático.

Si el paciente se detiene durante la prueba, el cronometraje no se detiene mientras el paciente hace la pausa, registrándose el número, tiempo total de paradas y razón de la pausa; salvo que el paciente o examinador decidan suspender la prueba, momento en que se registra tiempo y distancia transcurrido, así como la razón de la suspensión (ATS, 2002).

3.4. *Volumen espiratorio máximo en 1 segundo (VEF1)*. Para la evaluación del nivel de deterioro funcional del paciente se empleó la medición del VEF1 obtenido a partir de una maniobra de espiración forzada. El VEF1 corresponde al volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de una maniobra espiratoria de esfuerzo máximo, iniciada tras una maniobra de inspiración máxima, pudiéndose expresar en litros y porcentaje (García-Río, 2013).

D. Estrategia de análisis.

Los datos obtenidos fueron exportados desde el programa informático Access® a la aplicación estadística STATA v.13® para la realización del análisis estadístico y epidemiológico. La significación estadística se definió como $P < 0,05$.

1) Análisis descriptivo:

Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas y antropométricas de la muestra.

- Las variables cualitativas se presentaron con una distribución de frecuencias e intervalo de confianza (IC) al 95%.
- Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de centralización (medias o medianas) y de dispersión (desviación estándar (DE) o rango intercuartílico (RIQ)). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov, utilizando media y desviación estándar (DE) cuando la distribución fue normal y en caso de no normalidad, la mediana y el rango intercuartílico (RIQ).

- La incidencia de fracturas se estimó mediante el cálculo de la incidencia acumulada (IA) y la tasa de incidencia (TI). Para la estimación de las tasas de incidencia se empleó el tiempo de censura a fecha 12 meses tras el trasplante.

2) Análisis univariante:

- La comparación entre variables categóricas se realizó mediante el test χ^2 o el test exacto de Fisher cuando no se cumplían las condiciones de aplicación (cuando el número de casos esperados fue menor de 5 en más del 25% de las casillas). En el caso de variables categóricas ordinales se evaluó la medida de tendencia mediante el test χ^2 de tendencia lineal. La estimación de la asociación se realizó mediante el cálculo de la odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95%.
- Las comparación de variables cuantitativas y categóricas de 2 grupos se realizó mediante la prueba t de Student, o con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney cuando no seguían distribución normal. La estimación de la asociación se realizó mediante la diferencia de medias y su intervalo de confianza (IC) al 95%.
- La comparación entre variables cuantitativas en más de dos grupos se realizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA) y si no cumplían los criterios de aplicación (homogeneidad de variancias y normalidad de la variable), con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. La estimación de la asociación se realizó mediante la diferencia de medias y su intervalo de confianza (IC) al 95% tras corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.
- La comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante el test de correlación de Pearson, o el coeficiente de correlación de Spearman cuando las variables no seguían una distribución normal.
- La evaluación del cambio se realizó mediante contraste de hipótesis para medidas intrasujeto. En el caso de variables cuantitativas, con la prueba t de Student para datos pareados o con la prueba no paramétrica de Wilcoxon cuando no seguían una distribución

normal. Para comparar las variables cualitativas se empleó el test de McNemar.

3) Análisis multivariante:

- Se estimó un modelo predictivo de incidencia de fractura mediante análisis de regresión logística multivariable. La elección de las potenciales variables a incluir en el modelo se realizó mediante la opción automática de exclusión por pasos (*Backward Stepwise*) fijando como criterio de inclusión un valor $p=0,05$ y de exclusión $p=0,10$. Realizando un cribado previo de variables, seleccionando aquellas que presentaban una significación estadística en el análisis univariante $p<0,10$. La validación del modelo se estableció mediante valoración interna.

IV. RESULTADOS

A. Características de la muestra de estudio.

1) Obtención de la muestra.

Durante el periodo de estudio de enero de 2009 a diciembre de 2014 se realizaron 115 trasplantes pulmonares, obteniéndose una muestra final de 102 pacientes ([Figura 15](#)).

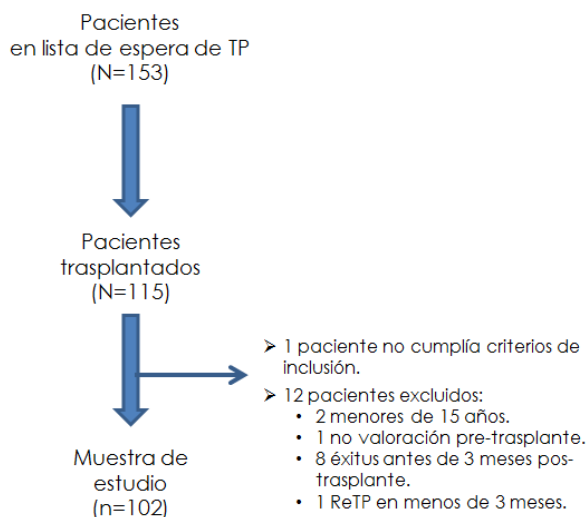


Figura 15: Flujograma de obtención de la muestra.

2) Características clínicas de los candidatos en el periodo pre-trasplante.

De los 102 pacientes estudiados, 42 (41,2%) fueron mujeres y 58 (58,8%) hombres. La edad media fue de 54,4 años (DE=10,8), con una edad mínima de 20 años y máxima de 70 años. La mediana de edad fue de 57,1 años (RIQ=12,9). Un 73,5% (n=75) de los pacientes tenían 50 o más años.

Las características de los pacientes evaluados en la fase I pre-TP pueden observarse en las [tablas 14](#) y [15](#).

La mediana del tiempo de evolución desde el momento de primer diagnóstico fue de 7 años (RIQ=9), con un tiempo máximo de 33 años. La patología respiratoria origen del trasplante más frecuente fue la correspondiente a patología obstructiva (EPOC/enfisema o déficit α_1 -antitripsina) con 39 pacientes evaluados (38,2%; IC95%: 29,2-48,2), seguido de 33 pacientes (32,4%; IC95%: 23,9-42,2) con patología restrictiva (principalmente diagnosticados de FPI y NIU), 18 pacientes (17,7%; IC95%: 4,6-16,3) con patología vascular (HAPI), 9 pacientes (8,8%; IC95%: 11,3-26,5) con

enfermedades supurativas (FQ y bronquiectasias no FQ) y 3 pacientes (2,9%; IC95%: 0,9-8,9) clasificados como otras patologías (histiocitosis X y linfangioleiomiomatosis). Hubo un paciente trasplantado por disfunción del injerto.

Tabla 14: Características clínicas de la muestra de candidatos a trasplante (1).

VARIABLES CATEGÓRICAS	Total N (%)	IC95%	PATOLOGÍA RESPIRATORIA				
			Obst.	Rest.	Sup.	Vasc.	Otras
Sexo (n=102)							
Mujer	42 (41,2)	(31,9-51,1)	14 (35,9)	9 (27,3)	7 (77,8)	10 (55,6)	8 (66,7)
Hombre	58 (58,8)	(48,9-68,1)	25 (64,1)	24 (72,7)	2 (22,2)	8 (44,4)	1 (33,3) *
Edad (n=102)							
< 50 años	27 (26,5)	(18,7-36,0)	1 (2,6)	2 (6,1)	9 (100,0)	13 (72,2)	2 (66,7)
≥ 50 años	73 (73,5)	(64,0-81,3)	38 (97,4)	31 (93,9)	0 (0,0)	5 (27,8)	1 (33,3) *
IMC (n=102)							
Desnutrición	10 (10,3)	(5,6-18,9)	4 (11,1)	0 (0,0)	4 (50,0)	1 (5,9)	1 (33,3)
Normopeso	40 (41,2)	(31,7-51,4)	14 (38,9)	14 (42,4)	4 (50,0)	7 (41,2)	1 (33,3)
Sobrepeso	39 (40,2)	(30,8-50,4)	17 (47,2)	13 (39,4)	0 (0,0)	8 (47,1)	1 (33,3)
Obesidad	8 (8,3)	(4,1-15,8)	1 (2,8)	6 (18,2)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0) *
Clasificación NYHA (n=97)							
I	1 (1,0)	(0,1-7,2)	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
II	24 (24,7)	(17,1-34,5)	1 (2,6)	13 (41,9)	4 (57,1)	4 (22,2)	2 (66,7)
III	56 (57,7)	(47,5-67,3)	31 (81,6)	14 (45,2)	1 (14,3)	10 (55,6)	0 (0,0)
IV	16 (16,5)	(10,3-25,4)	6 (15,8)	3 (9,7)	3 (28,6)	4 (22,2)	1 (33,3) *
Grado de disnea (n=100)							
Grado 1	0 (0,0)	-	NA	NA	NA	NA	NA
Grado 2	21 (21,0)	(14-30,3)	2 (5,3)	8 (25,0)	8 (88,9)	3 (16,7)	0 (0,0)
Grado 3	52 (52,0)	(42,1-61,8)	21 (55,3)	18 (56,3)	0 (0,0)	11 (61,1)	2 (66,7)
Grado 4	27 (27,0)	(19,1-36,7)	15 (39,5)	6 (18,8)	1 (11,1)	4 (22,2)	1 (33,3) *
Fármacos (n=102)							
Esteroides sistémicos	32 (31,4)	(23,0-41,2)	9 (23,1)	22 (66,7)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)*
Dosis de esteroide (n=32)							
Baja	0 (0,0)	-	NA	NA	NA	NA	NA
Moderada	8 (27,6)	(13,8-47,5)	0 (0,0)	8 (36,4)	NA	0 (0,0)	NA
Alta	21 (72,4)	(52,5-86,2)	9 (100,0)	14 (63,7)	NA	1 (100,0)	NA
Esteroides inhalados	55 (53,9)	(44,0-63,5)	34 (87,2)	9 (27,3)	7 (77,8)	2 (11,1)	3 (100,0)*
Tipo esteroide (n=55)							
Beclometasona	1 (1,8)	(0,2-12,5)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Budesonida	30 (54,5)	(41,0-67,5)	16 (47,1)	6 (66,7)	5 (71,4)	2 (100,0)	1 (33,3)
Fluticasona	24 (43,6)	(30,9-57,3)	18 (52,9)	2 (22,2)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (66,7)
Oxigenoterapia domiciliaria	68 (66,7)	(56,8-75,2)	27 (69,2)	24 (72,7)	3 (33,3)	11 (61,1)	3 (100,0)
Hábitos tóxicos (n=102)							
Exfumador	75 (73,5)	(64,0-81,3)	38 (97,4)	24 (72,7)	0 (0,0)	11 (61,1)	6 (66,7)*
Hábito enólico	18 (17,7)	(11,3-26,5)	14 (35,9)	3 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (33,3)*

Otras enfermedades y situaciones patológicas (n=102)							
Menopausia precoz (n=42)	6 (14,3)	(2,5-26,0)	3 (21,4)	2 (22,2)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)
Diabetes	12 (11,8)	(6,7-19,7)	2 (5,1)	6 (18,2)	4 (44,4)	0 (0,0)	0 (0,0)*
Artritis reumatoide	2 (2,0)	(0,5-7,7)	0 (0,0)	2 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Insuficiencia renal	7 (6,86)	(3,3-13,9)	4 (10,3)	1 (3,0)	0 (0,0)	2 (11,1)	0 (0,0)
Enfermedad hepática	3 (2,9)	(1,0-8,9)	1 (2,6)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrectomía	3 (2,9)	(1,0-8,9)	2 (5,1)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hiperparatiroidismo primario	0 (0,0)	-	NA	NA	NA	NA	NA
Hipoparatiroidismo	0 (0,0)	-	NA	NA	NA	NA	NA
Hipotiroidismo	7 (6,9)	(3,3-13,9)	1 (2,6)	1 (3,0)	0 (0,0)	5 (27,8)	0 (0,0)*
Síndrome de Cushing	2 (2,0)	(0,5-7,7)	0 (0,0)	1 (3,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)
Otros antecedentes de riesgo de fractura (n=102)							
Déficit vitamina D	73 (71,6)	(61,9-79,6)	29 (74,4)	23 (69,7)	4 (44,4)	16 (88,9)	1 (33,3)+
Déficit vitamina D severa	28 (27,5)	(19,6-37,1)	15 (38,5)	2 (6,1)	1 (11,1)	10 (55,6)	0 (0,0)*
Fractura previa	31 (30,4)	(22,1-40,1)	17 (43,6)	11 (33,3)	1 (11,1)	1 (5,6)	1 (33,3)*
Osteoporótica	17 (16,7)	(10,5-25,3)	8 (47,1)	7 (41,2)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (5,9)
Postrumática	14 (13,7)	(8,2-22,0)	9 (64,3)	4 (28,6)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)
Fractura familiares	1 (1,0)	(0,1-6,8)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ejercicio juventud	14 (13,7)	(8,2-22,0)	5 (12,8)	4 (12,1)	2 (22,2)	2 (11,1)	1 (33,3)
Ingreso prolongado	38 (37,3)	(28,3-47,2)	15 (38,5)	9 (27,3)	6 (66,7)	8 (44,4)	0 (0,0)
Actividad fuera de casa	55 (53,9)	(44,1-63,5)	19 (48,7)	23 (69,7)	4 (44,4)	7 (38,9)	2 (66,7)
Tratamiento osteoporosis	34 (33,3)	(24,8-43,2)	10 (25,6)	17 (51,5)	4 (44,4)	1 (5,6)	2 (66,7)*
Calcio+vitamina D	33 (32,4)	(23,9-42,2)	9 (90,0)	17 (100,0)	4 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Bifosfonatos	20 (19,6)	(12,9-28,6)	8 (80,0)	10 (58,9)	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
TOTAL	102 (100,0%)		39 (38,2%)	33 (32,4%)	9 (8,8%)	18 (17,7%)	3 (2,9%)

Obst: Obstructiva; Rest: Restrictiva; Sup: Supurativa; Vasc: Vascular; IMC: Índice de masa Corporal; NYHA: New York Heart Association.

*Diferencias estadísticamente significativas entre categorías enfermedades pulmonares $p < 0,05$.

Hasta un 31,4% (n=32) de los pacientes recibían esteroides sistémicos, el 100% con dosis superiores a 2,5 mg/día. Además 55 pacientes (53,9%) recibieron algún régimen de tratamiento con GC inhalado, en dosis media de 640,2 µg/día (DE=291,2).

En relación a estilos de vida, 75 pacientes (73,5%) presentaban antecedentes de consumo tabáquico, 18 (17,7%) abuso de alcohol, 47 pacientes (48,5%) presentaban obesidad o sobrepeso y en un 10,3% (n=10) de los sujetos presentaban valores de peso bajo (inferiores a 19 kg/m²).

Tabla 15: Características clínicas de la muestra de candidatos a trasplante (2).

VARIABLES CUANTITATIVAS	Total Media (DE)	IC95%	PATOLOGÍA RESPIRATORIA				
			Obs.	Rest.	Sup.	Vasc.	Otra
Edad (años)	54,4 (10,8)	(52,3-56,6)	59,9 (4,3)	59,0 (6,7)	34,1 (9,2)	45,1 (9,9)	50,9 (4,2)*
Edad (años) ^a	57,1 (12,9)	(55,4-59,5)	60,8 (6,1)	60,1 (8,4)	34,1 (9,7)	44,7 (8,3)	49,9 (8,3)*
IMC (kg/m ²)	24,4 (3,9)	(23,6-25,2)	23,8 (3,6)	26,2 (3,6)	19,7 (2,2)	25,0 (3,4)	21,9 (5,88)*
Tabaco (paq./año) ^a	25 (45)	(15-33,5)	45 (30,5)	19 (32,0)	0 (0,0)	3,5 (17,5)	15,5 (31)**
Consumo exfumadores (paq./año) ^a	35 (37)	(30-40)	45 (31)	30 (17)	NA	15 (17)	31 (0)*
Tiempo al diagnóstico (años) ^a	7 (9)	(5,1-9,0)	10 (8)	3 (5)	28 (9)	4 (7)	13 (21)*
Tiempo RHB preTP (meses) ^a	10 (10,8)	(8,7-11,5)	10,7 (10,4)	10,1 (9,7)	17,6 (9,3)	5,8 (9,4)	14,1 (15,0)*
Fármacos							
Dosis GCS (mg/día)	11,2 (5,5)	(9,1-13,3)	13,3 (4,1)	10,5 (5,8)	NA	15 (0,0)	NA
Dosis GCI (µg/día)	640,2 (291,2)	(559,9-720,5)	701,8 (274,0)	580 (291,6)	407,1 (262,7)	320 (0,0)	880 (207,8)
Capacidad funcional							
VEF ₁ (L)	1309,9 (680,6)	(1172,7-1447,1)	804,6 (392,6)	1633,7 (536,7)	904,6 (253,9)	2042,5 (644,2)	1120 (383,1)*
VEF ₁ (%)	45,1 (21,6)	(40,7-49,4)	28,2 (11,1)	54,8 (13,6)	27,8 (4,8)	74,7 (16,1)	40 (12,3)**
6-MWT (m)	323,9 (126,4)	(297,9-350,0)	263,0 (96,9)	323,9 (127,4)	431 (124,5)	422,2 (89,7)	255,7 (151,4)**

Obst: Obstructiva; Rest: Restrictiva; Sup: Supurativa; Vasc: Vascular; IMC: Índice masa corporal; RHB preTP: Rehabilitación pre-trasplante pulmonar; GCS: Glucocorticoides sistémicos; GCI: Glucocorticoides inhalados; VEF₁: Volumen Espiratorio Máximo en 1 Segundo; 6-MWT: Test de marcha de 6 minutos.

^aVariables cuantitativas descritas mediante Mediana (RIQ)

*Diferencias estadísticamente significativas entre categorías enfermedades pulmonares ($p < 0,05$). **($p < 0,001$);

†Diferencias den el límite de significación ($p < 0,10$)

Según la patología respiratoria por la que fueron remitidos, se observaron diferencias significativas en función del sexo, con mayor número de hombres con patología obstructiva y restrictiva, y mayor número de mujeres remitidas por patología vascular y supurativa; y la edad, siendo los pacientes con patologías supurativas más jóvenes, mientras que más del 95% de los pacientes con patologías obstructivas y restrictivas eran mayores de 50 años.

También se encontraron diferencias en la capacidad funcional, con mayor proporción de pacientes con grado de disnea superior a 3 entre los pacientes con patología obstructiva (94,8%), miscelánea (100%) y vasculares (83,3%) respecto a pacientes con patología restrictiva (75,1%) y supurativas (11,1%); y en el porcentaje de VEF₁ y test de 6 minutos, con resultados inferiores entre los pacientes con patología obstructiva.

En relación a otros factores, los pacientes con patología obstructiva fueron los que presentaban mayor proporción de pacientes exfumadores y antecedentes de abuso de alcohol; los pacientes con enfermedades supurativas y restrictivas presentaban la mayor proporción de ingresos prolongados en el último año; mientras que los pacientes con patología restrictiva presentaban mayor prevalencia de tratamiento con esteroides sistémicos, siendo, por otro lado, los que tenían mayor proporción de sujetos con terapia para la osteoporosis, además de una vida más activa y menor tiempo de evolución.

3) Características del trasplante pulmonar.

La mediana del tiempo en lista de espera fue de 156 días (RIQ= 204). El tipo de trasplante fue bipulmonar en 64 pacientes (62,8%) y unipulmonar en 38 (37,3%) ([Figura 16](#)). Con una mediana del tiempo de isquemia del primer pulmón de 295 min (RIQ=90) y del segundo pulmón en caso de trasplante bipulmonar de 420 min (RIQ=75) ([Tabla 16](#)).

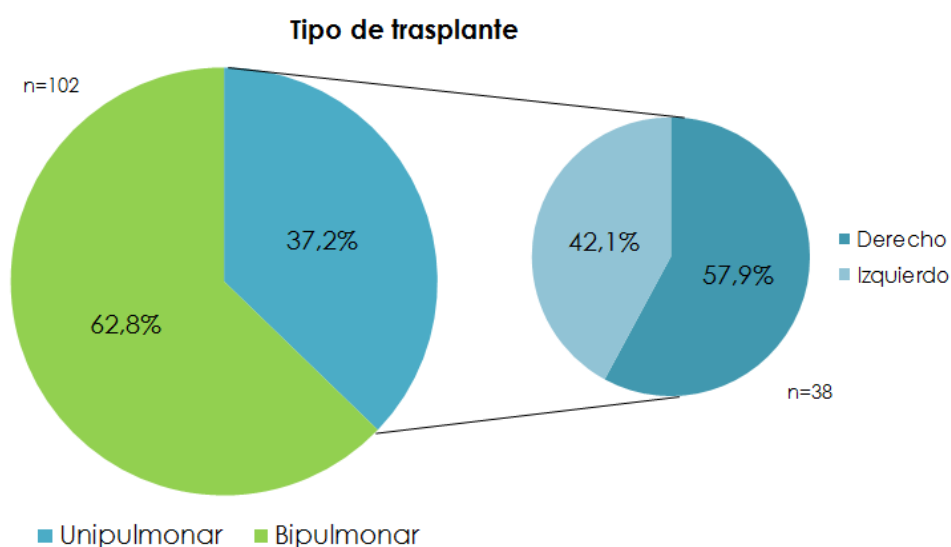


Figura 16: Distribución de la muestra según el tipo de trasplante realizado.

La mediana de estancia de ventilación mecánica, estancia en REA y tiempo de hospitalización hasta el alta ambulatoria fue de 2 días (RIQ=5), 6 días (RIQ=10), y 28,5 días (RIQ=17) respectivamente.

Tabla 16: Características de la muestra en relación al trasplante.

VARIABLES CATEGÓRICAS	n=102	%	IC95%	
Tipo de trasplante				
Bipulmonar	64	62,8	(52,8-71,7)	
Unipulmonar	38	37,3	(28,3-47,2)	
Lateralidad (n=38)				
Derecho	22	57,9	(41,9-73,0)	
Izquierdo	16	42,1	(27,0-58,8)	
Seguimiento pos-trasplante				
Complicaciones	93	91,2	(83,7-95,4)	
Reingreso	72	70,6	(60,9-78,7)	
Rechazo	46	45,1	(35,6-55,0)	
Rechazo agudo	44	43,1	(33,7-53,1)	
Rechazo crónico	7	6,9	(3,3-13,9)	
Insuficiencia renal posoperatoria	18	17,6	(11,3-26,5)	
Éxito	6	5,9	(2,6-12,6)	
VARIABLES CUANTITATIVAS	Mediana (RIQ)	IC95%	Min	Max
Tiempo en lista de espera (meses)	4,7 (5,2)	(3,2-6,1)	0	32,8
Tiempo isquemia				
Primer implante (min)	295 (90)	(275,0-305,0)	185	739
Segundo implante (min)	420 (75)	(396,3-435,0)	275	785
Tiempo de ingreso				
Tiempo de VM (días)	2 (5)	(1,0-3,0)	0	70
Tiempo de estancia en REA (días)	6 (10)	(5,0-7,0)	2	76
Tiempo de estancia hospital (días)	28,5 (17)	(25,0-31,4)	14	421

VM: Ventilación Mecánica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

El número de trasplantes anuales se incrementó a lo largo del periodo de seguimiento hasta alcanzar cifras estables de 24-25 trasplantes en los dos últimos años (2013-2014) ([Figura 17](#)).

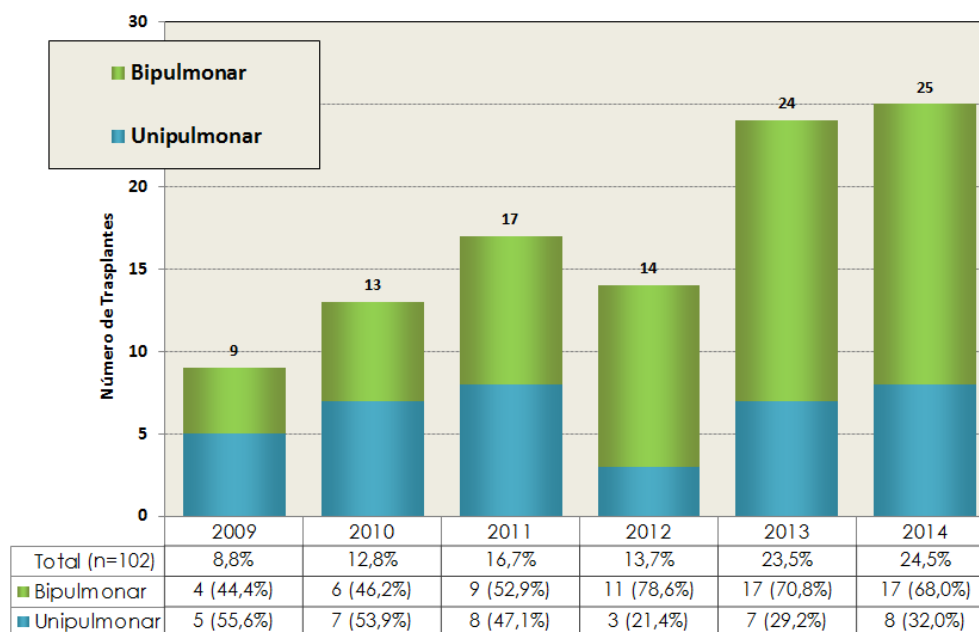
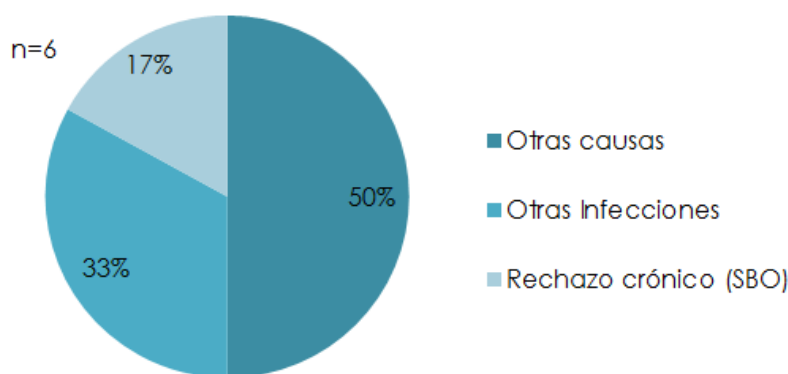


Figura 17: Número y (%) de pacientes trasplantados según tipo y año de trasplante en el periodo de estudio.

93 pacientes (91,2%) presentaron algún tipo de complicación incluyendo además del rechazo, alteraciones digestivas, neurológicas y hematológicas, debidas a la inmunosupresión, infecciones y alteraciones de la vía aérea. La frecuencia de reingresos fue del 70,6% (n=72), de los cuales 41 (56,9%) fueron secundarios a rechazo del implante.

De los 44 pacientes (43,1%) que presentaron rechazo agudo, 41 (93,18%) recibieron tratamiento con bolus de corticoides. El número de rechazos agudo por paciente varió de 1 a 3 episodios, con una mediana de tiempo hasta el primer rechazo de 10,5 semanas (RIQ= 15,6; IC95%: 6,6-15,1), mínimo 1,3 y un máximo de 51,7 semanas (11,9 meses). La tasa de rechazo agudo fue de 5,1 episodios por cada 100 personas /mes de seguimiento.

Durante el periodo de estudio se produjeron 6 éxitos (5,9%), la tasa de mortalidad fue de 0,5 fallecidos x100 personas/mes de seguimiento. La principal causa de éxitos fue "otras causas" 50,0% (n=3) ([Figura 18](#)).



*Otras causas: 1 Fístula digestiva; 1 Ulcus duodenal; 1 Tras traumatismo craneoencefálico.
Otras infecciones: 1 Neumonía broncoaspirativa; 1 neumonía necrotizante por cenopacea MR.*

Figura 18: Causas de éxitos durante el periodo de estudio.

4) Descripción de la terapia inmunosupresora administrada.

Respecto a la terapia inmunosupresora, 76 pacientes (74,5%; IC95%: 65,0-82,1) necesitaron cambio de inmunosupresión durante el periodo postrasplante. 45 (55,3%) requirieron un cambio, 25 (32, 9%) dos cambios y 9 pacientes (11,8%) requirieron más de dos cambios de en el régimen inmunosupresor, con un máximo de 5 cambios.

La mediana de dosis de GC fue de 30 mg/día (RIQ=10) en el postrasplante inmediato, descendiendo a 20 mg/día (RIQ=10) a los 3 meses, 7,5mg/día (RIQ=5) a los 6 meses y 5 mg/día (RIQ=2,5) a los 12 meses ([Figura 19](#)).

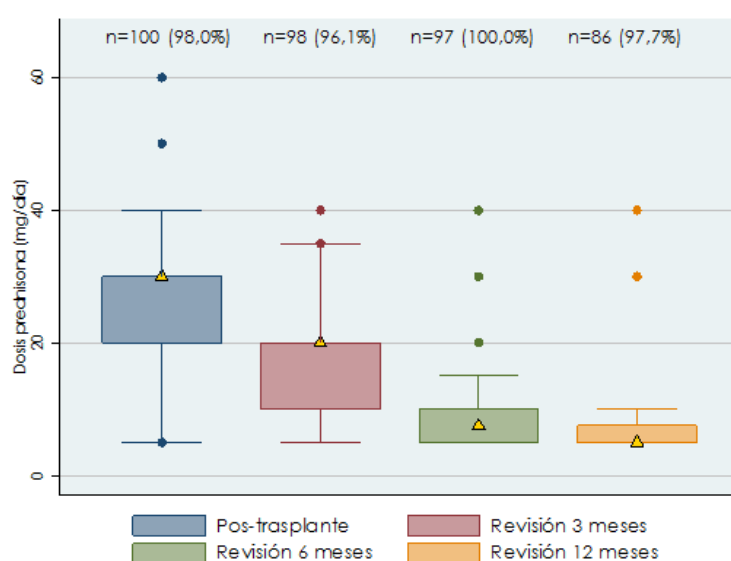


Figura 19: Distribución dosis prednisona (mg/día) durante el periodo de estudio y número (%) pacientes tratados.

Las dosis de inmunosupresores y los niveles hallados en sangre se describen en la [Tabla 17](#).

Tabla 17: Descripción de las dosis y niveles sanguíneos detectados a lo largo del periodo de estudio.

INMUNOSUPRESOR	DOSIS DIARIA	IC95%	NIVELES	IC95%
Prednisona (mg/día)^a				
Pos-trasplante (n=100)	30 (10)	(30-30)		
3 meses (n=98)	20 (10)	(10-20)		
6 meses (n=96)	7,5 (5)	(7,5-7,5)		
12 meses (n=86)	5 (2,5)	(5-7,5)		
CsA (mg/día);(mg/dl)				
Pos-trasplante (n=16)	240,6 (97,8)	(188,5-292,8)	307,7 (62,3)	(272,8-341,6)
3 meses (n=18)	177,8 (52,8)	(151,5-204,0)	316,7 (87,0)	(271,9-361,4)
6 meses (n=17)	163,2 (39,6)	(142,9-183,6)	285,3 (82,3)	(243,0-327,6)
12 meses (n=12)	114,6 (40,5)	(88,8-140,3)	204,5 (84,2)	(147,9-261,1)
FK506 (mg/día);(ng/dl)				
Pos-trasplante (n=84)	11,1 (5,7)	(9,8-12,3)	14,9 (3,4)	(14,2-15,7)
3 meses (n=78)	9,3 (4,9)	(8,2-10,4)	14,4 (3,7)	(13,5-15,2)
6 meses (n=79)	7,7 (4,0)	(6,8-8,6)	12,5 (5,0)	(11,4-13,6)
12 meses (n=73)	5,9 (3,2)	(5,1-6,6)	9,2 (2,9)	(11,4-13,6)
MMF (mg/12h); (µg/ml)				
Pos-trasplante (n=78)	939,4 (231,2)	(887,3-991,5)	2,94 (1,1)	(1,2-4,7)
3 meses (n=75)	815,3 (266,7)	(754,0-876,7)	5,04 (2,8)	(2,9-7,2)
6 meses (n=69)	710,6 (281,0)	(643,1-778,1)	4,62 (3,8)	(1,9-7,4)
12 meses (n=49)	686,1 (268,6)	(609,0-763,3)	2,63 (2,6)	(1,5-3,7)
Azatioprina (mg/día)				
Pos-trasplante (n=21)	108,3 (28,8)	(95,2-121,4)		
3 meses (n=21)	100,0 (30,6)	(86,1-113,9)		
6 meses (n=17)	105,9 (27,3)	(91,9-119,9)		
12 meses (n=15)	101,7 (25,8)	(87,4-116,0)		

^aVariables cuantitativas descritas mediante Mediana (RIQ). CsA: Ciclosporina A; FK506: Tacrólimus; MMF: Micofenolato mofetil; Aza: Azatioprina.

En la [figura 20](#) se representan las combinaciones de inmunosupresión descritas en los 4 periodos de evaluación (postrasplante inmediato, 3 meses, 6 meses, 12 meses). La combinación más frecuente fue Prednisona+FK506+MMF.

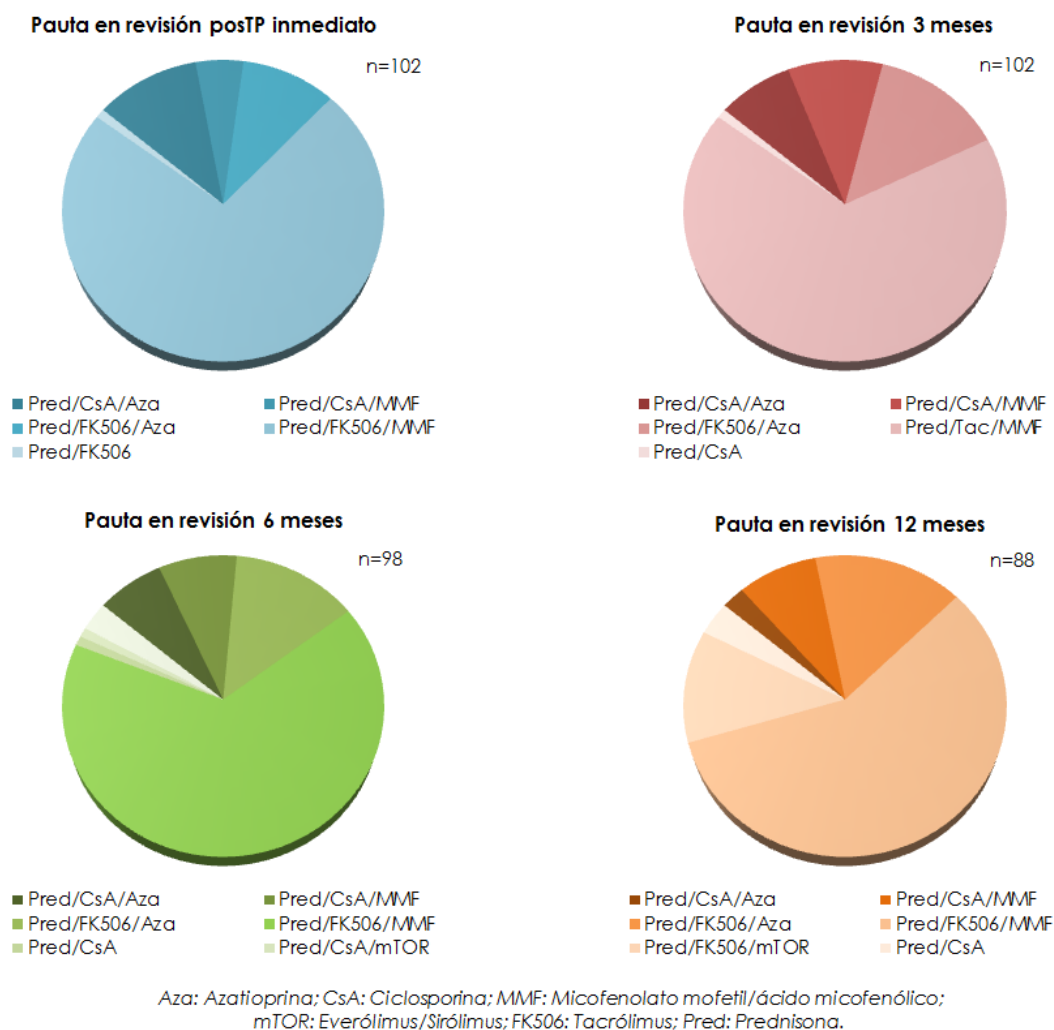


Figura 20: Combinaciones de inmunosupresión halladas en las cuatro etapas de revisión.

5) Características del seguimiento dentro del programa de rehabilitación.

Los pacientes fueron valorados en rehabilitación previamente a inclusión en lista de espera una mediana de 130 días (RIQ=140; IC95%: 98,5-155,7) antes. La mediana del tiempo de espera desde la primera consulta hasta el trasplante fue de 10 meses (RIQ=10,8), con un máximo de espera de 54 meses y un mínimo de 1 día. La mediana del tiempo de espera hasta el inicio de la fase I del programa de rehabilitación respiratoria fue 11,5 días (RIQ= 32,5; IC95%: 5-19).

Durante el periodo de seguimiento hubo un 5,9% de pérdidas (n=6) de la revisión de los 3 meses a los 6 meses, y del 7,3% (n=7) de la revisión de los 6 meses a los 12 meses. El total de pérdidas en el estudio fue de 12,7% (n=13), de los cuales 6 fueron éxitos.

La mediana del tiempo desde el trasplante hasta la primera revisión postoperatoria fue de 27,5 días (RIQ=14; min-max=4-77), para la revisión en consulta de los tres meses fue de 3,3 meses (RIQ=0,6; min-max=1,2-4,9), 6,2 meses (RIQ= 0,7; min-max=4,8-13,2) para los 6 meses y 12,3 meses (RIQ=1,5; min-max=5,6-21,4) para los 12 meses.

El tiempo de demora entre las revisiones en consulta y la realización de la DMO fue de 18 días (RIQ=34) en la consulta pre-trasplante, 0 días (RIQ=11) a los 3 meses, y 81 días (RIQ=118) a los 12 meses.

Respecto al tratamiento para la osteoporosis, previo a la valoración en consultas de rehabilitación, 34 pacientes recibían algún tipo de tratamiento para la osteoporosis, el 97,1% (33/34) consistía en calcio-vitamina D. Además 20 de estos 33 (60,6%) tenían asociado algún tipo de bifosfonato ([Figura 21](#)).

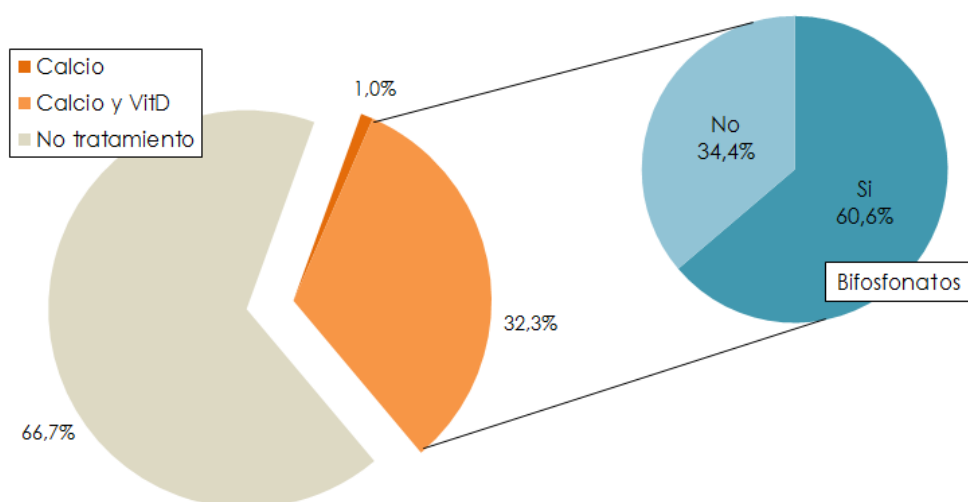


Figura 21: Tratamiento antirresortivo antes de la primera valoración (n=102).

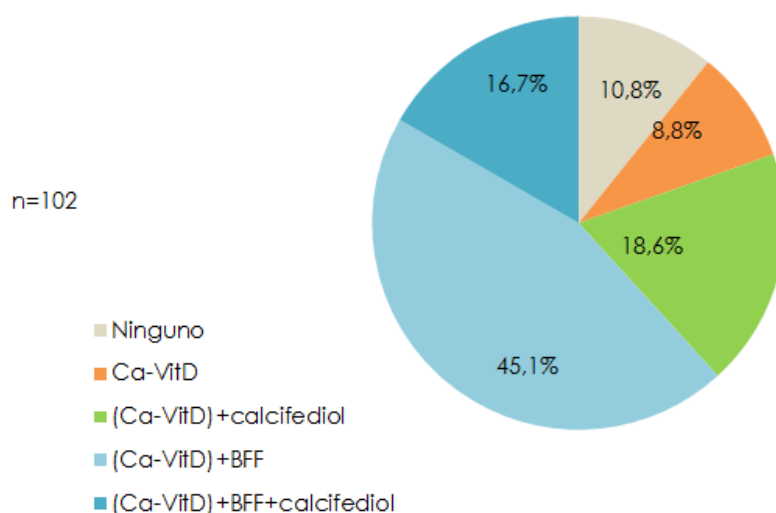
Tras la primera consulta y antes del trasplante, se inició el tratamiento con calcio-vitamina D en 60 de los 68 sujetos que no tenían previamente (88,2%), de manera que 91 sujetos del total de la muestra (89,2%) mantenían tratamiento con calcio-vitamina D antes del trasplante, se asoció tratamiento con bifosfonatos orales a 60 sujetos (58,8%), y fue preciso el tratamiento con formas activas de vitamina D (calcifediol) en un 35,3% (n=36) de los pacientes. Además 5 pacientes (4,9%) recibieron bifosfonatos i.v. (ácido zoledrónico) en el periodo pre-trasplante ([Tabla 18](#)).

Tabla 18: Tratamiento administrado en las 5 etapas de revisión.

	Pre-Trasplante N (%)	Pos-Trasplante N (%)	3 meses N (%)	6 meses N (%)	12 meses N (%)
BFF oral	60 (58,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calcifediol	36 (35,3)	45 (44,1)	33 (32,4)	21 (21,9)	19 (21,4)
BFF iv	5 (4,9)	74 (72,6)	9 (8,82)	52 (54,2)	28 (31,5)
Calcio+VitD	91 (89,2)	102 (100,0)	94 (92,2)	94 (97,9)	85 (95,5)
Total	102 (100,0)	102 (100,0)	102 (100,0)	96 (100,0)	89 (100,0)

BFF: Bifosfonatos. VitD: Vitamina D

63 pacientes (61,8%) recibían tratamiento con (calcio-vitamina D) + bifosfonatos en el periodo pre-trasplante, requiriendo 36 sujetos (35,3%) tratamiento complementario con formas activas de vitamina D ([Figura 22](#)).

**Figura 22: Distribución del tratamiento en el periodo pre-trasplante. (BFF: Bifosfonatos)**

Durante todo el estudio, todos los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento frente a la osteoporosis dependiendo de su situación clínica e indicaciones. El 82,4% de los pacientes (n=84) recibieron al menos una dosis de ácido zoledrónico y el 71,6% (n=73) requirieron tratamiento con calcifediol en algún momento del seguimiento. En la [figura 23](#) se describen las pautas de tratamiento prescritas durante el periodo pos-trasplante.

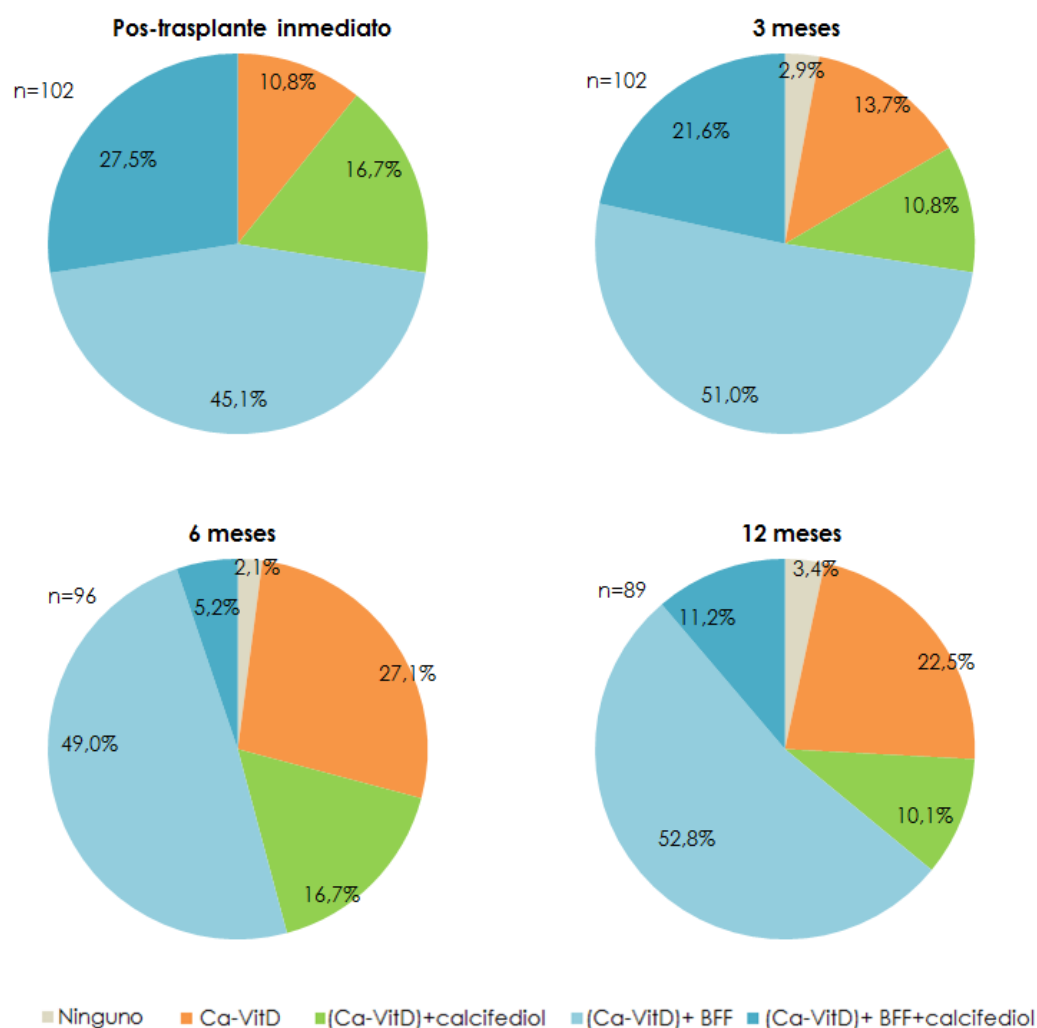


Figura 23: Pautas de tratamiento prescritas en las cuatro etapas de revisión pos-trasplante. (BFF: Bifosfonatos)

B. Prevalencia de osteoporosis de los candidatos a TP.

Se recogieron los resultados de DMO basal de 94 pacientes (92,2%). De acuerdo a los criterios de la OMS, la prevalencia de osteoporosis global (T-score $\leq -2,5$) fue del 37,2% (n=35), a nivel lumbar 34 pacientes (36,5%) presentaban T-score en el rango de osteoporosis y 16 (17,4%) lo hacían a nivel femoral ([Tabla 19](#)). 13 de los pacientes con osteoporosis (14,0%; IC95%: 6,4-21,6) presentaban osteoporosis severa con fracturas asociadas.

Tabla 19: Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la evaluación basal.

	N=93	%	IC95%
T-score Lumbar			
Normal	33	35,5	(26,3-45,9)
Osteopenia	26	28,0	(19,7-38,1)
Osteoporosis	34	36,5	(27,3-47,0)
T-score Femoral			
Normal	31	33,7	(24,4-44,1)
Osteopenia	45	48,9	(38,7-59,2)
Osteoporosis	16	17,4	(10,8-26,7)
T-score Global			
Normal	21	22,3	(14,9-32,0)
Osteopenia	38	40,4	(30,8-50,8)
Osteoporosis	35	37,2	(27,9-47,6)

La media de los valores T-score y Z-score de toda la muestra estuvieron en rangos de osteopenia, tanto a nivel lumbar como femoral ([Tabla 20](#)).

Tabla 20: Valores de DMO, T-score, Z-score en la DXA de evaluación basal.

	Media (DE)	IC95%	Min	Max
DMO (g/cm²)				
Lumbar	0,866 (0,2)	(0,834-0,898)	0,523	1,246
Femoral	0,781 (0,2)	(0,749-0,812)	0,469	1,203
T-score				
Lumbar	-1,8 (1,4)	(-2,1- -1,5)	-5,2	1,4
Femoral	-1,5 (1,0)	(-1,7- -1,3)	-4,1	1,1
Z-score				
Lumbar	-1,2 (1,4)	(-1,5- -0,9)	-4,6	2
Femoral	-1,0 (0,9)	(-1,2- -0,8)	-2,9	1,6

DMO: Densidad Mineral Ósea.

21 pacientes (22,4%) presentaban rangos de T-Score dentro de la normalidad, tanto a nivel lumbar como femoral.

Se observó una correlación lineal positiva significativa entre los valores de DMO lumbar y femoral $r=0,59$ (IC95%: 0,43-0,71; $p<0,001$). En la [figura 24](#) se observan los valores basales de la DMO (g/cm²) y T-score siguiendo la clasificación de osteoporosis de la OMS.

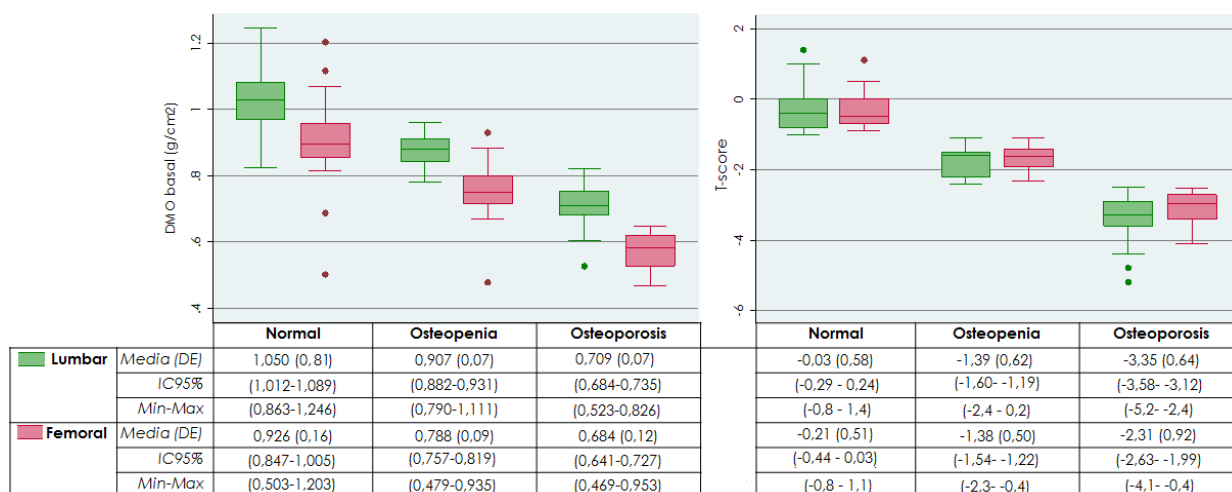


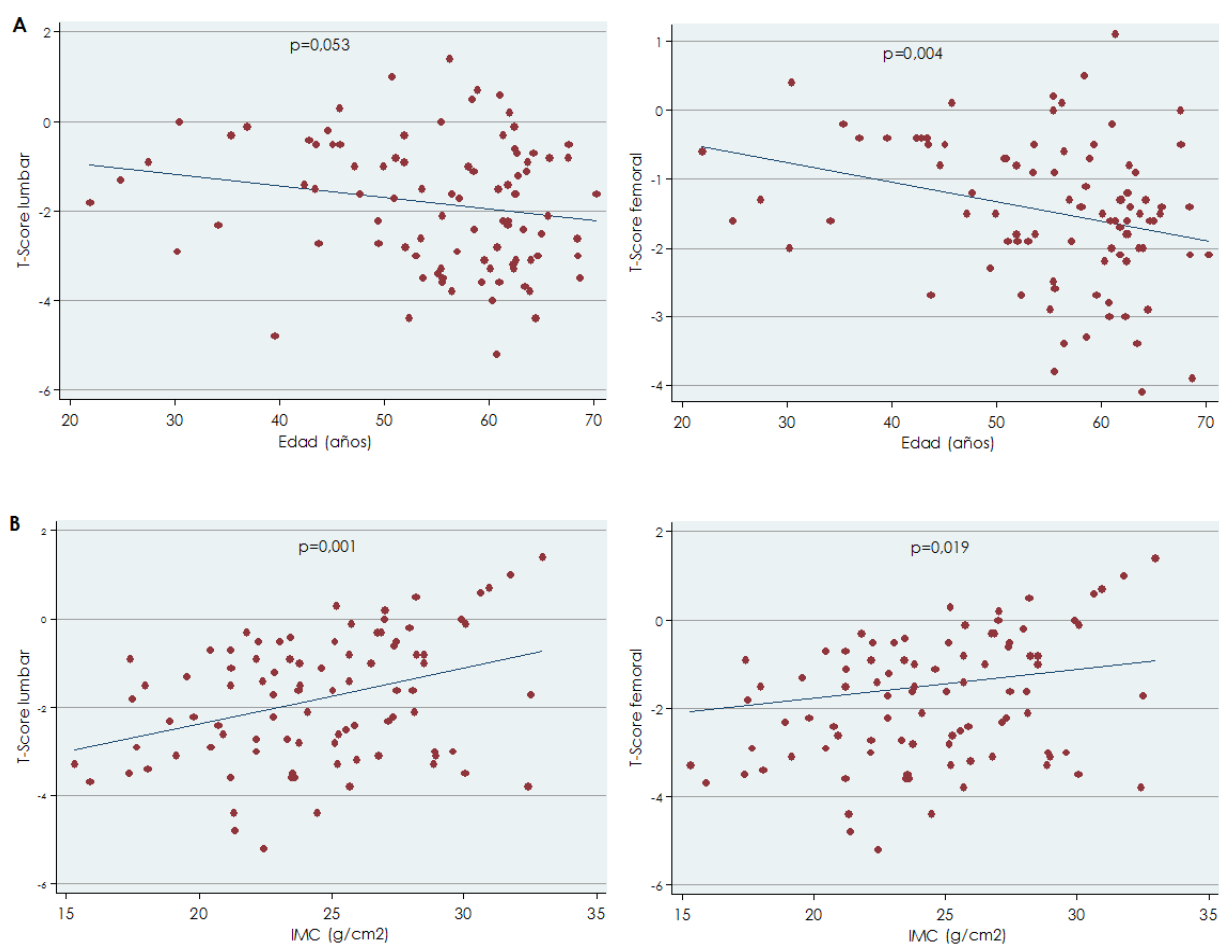
Figura 24: Valores DMO basal (g/cm²) y T-score en función de los criterios de la OMS.

Al evaluar los factores pre-trasplante con la prevalencia de osteoporosis total de acuerdo con los criterios de la OMS se observó una tendencia significativa a presentar más riesgo de alteraciones óseas en función de la edad, IMC, enfermedad respiratoria, grado de disnea, tratamiento con corticoides inhalados, oxigenoterapia domiciliaria, consumo de tabaco, antecedentes de abuso de alcohol, fracturas previas, ausencia de actividad al aire libre, ingreso prolongado pre-trasplante, tiempo desde el diagnóstico y VEF1%. Siendo los grupos comparables en cuanto al sexo, consumo de esteroides sistémicos, patologías crónicas asociadas, tratamiento frente a la osteoporosis y test de seis minutos ([Tabla 21](#)).

En relación a los resultados de la DMO lumbar y femoral, y el T-score los resultados fueron comparables en función del sexo o consumo de esteroides sistémicos, aunque los hombres presentaron valores de T-score inferiores que las mujeres [lumbar: -1,98(DE=1,56) vs. -1,68(1,25); $p>0,05$] y [femoral: -1,54(DE=1,07) vs -1,36(0,99); $p>0,05$]. Respecto al consumo de esteroides, los sujetos con consumos elevados presentaron peores valores de T-score en relación a consumo moderado, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas [lumbar: -2,08(DE=1,38) vs. -1,21(DE=1,72); $p>0,05$] y [femoral: -1,54 (DE=1,17) vs. -0,98(0,96; $p>0,05$).

Se observó una correlación positiva significativa entre el T-Score y el IMC (lumbar: $r=0,36$; $p=0,001$ y femoral: $r=0,25$; $p=0,019$), así como con el porcentaje predicho VEF1% (lumbar: $r=0,23$; $p=0,027$ y femoral: $r=0,37$; $p<0,001$). También se

observó una correlación negativa significativa en relación al consumo de tabaco (paquetes/año) (lumbar: $r=-0,25$; $p=0,021$ y femoral: $r=-0,34$; $p=0,001$), tiempo desde el diagnóstico en años (lumbar: $r=-0,26$; $p=0,012$ y femoral: $r=-0,39$; $p<0,001$) ([Figura 25](#)). No encontrándose diferencias significativas dependiendo de la dosis acumulada de GC sistémicos (mg/día), GC inhalados ($\mu\text{g/día}$) y el test de 6 minutos (metros), aunque los coeficientes presentaban una correlación negativa entre los valores de DMO y T-Score en ambos niveles frente al consumo de GC, y una correlación positiva frente al test de 6MWT.



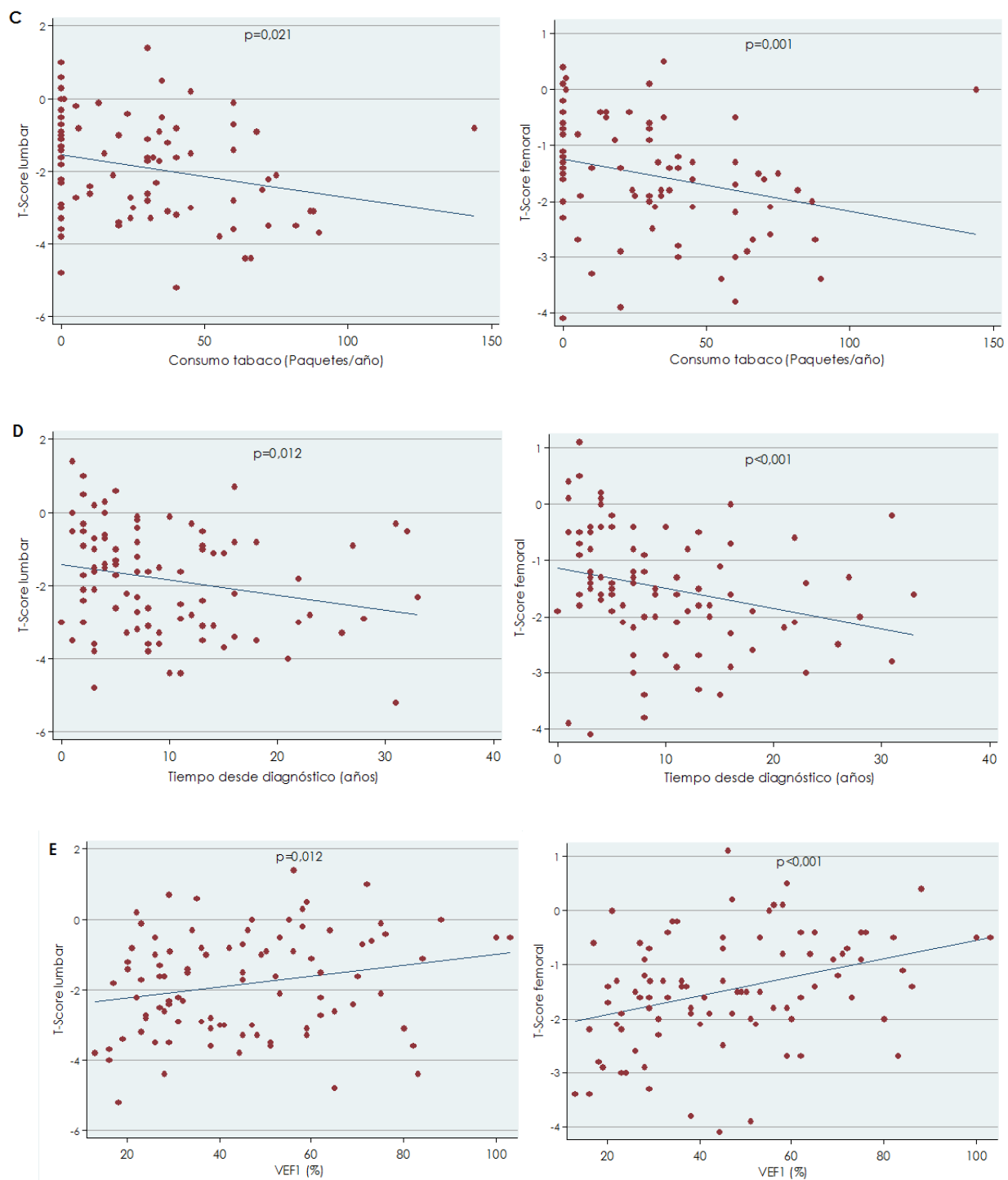


Figura 25: Correlación lineal significativa entre el T-score lumbar y femoral con factores de riesgo: A) Edad. B) Índice de masa Corporal. C) Consumo de tabaco (paq/año). D) Tiempo desde el diagnóstico. E) Volumen Espiratorio Forzado (VEF1%)

Tabla 21: Distribución de la muestra en función de la DMO (g/cm²), T-score y clasificación de osteoporosis según la OMS en estudio basal.

	NORMAL	OSTEOPENIA	OSTEOPOROSIS ^a	DMO lumbar ^b	DMO femoral ^b	T-score lumbar ^b	T-score femoral ^b
Sexo							
Mujer	8 (20,0)	20 (50,0)	12 (30,0)	0,854 (0,1)	0,764 (0,1)	-1,68 (1,3)	-1,36 (1,0)
Hombre	13 (24,1)	18 (33,3)	23 (42,6)	0,874 (0,2)	0,792 (0,2)	-1,92 (1,6)	-1,54 (1,1)
Edad							
≥ 50 años	12 (16,9)	28 (39,4)	31 (43,7)*	0,855 (0,2)	0,768 (0,2)	-1,98 (1,5) [†]	-1,62 (1,1)*
< 50 años	9 (39,1)	10 (43,5)	4 (17,4)	0,899 (0,1)	0,824 (0,1)	-1,32 (1,2)	-0,94 (0,8)
IMC							
Desnutrición	0 (0,0)	4 (44,4)	5 (55,6)*	0,787 (0,1)	0,745 (0,1)	-2,59 (1,0)	-1,83 (1,0)
Normopeso	5 (13,5)	16 (43,2)	16 (43,2)	0,827 (0,1)	0,759 (0,1)	-2,16 (1,3)	-1,67 (0,9)
Sobrepeso	16 (35,6)	16 (35,6)	13 (28,9)	0,916 (0,2)*	0,803 (0,2)	-1,34 (1,5)*	-1,23 (1,1) [†]
Patología respiratoria							
Obstruktiva	2 (5,7)	14 (40,0)	19 (54,3)*	0,818 (0,1)	0,715 (0,1)	-2,35 (1,3)	-1,99 (0,9)
Restriktiva	10 (30,3)	11 (33,3)	12 (36,4)	0,890 (0,2)	0,835 (0,2)*	-1,66 (1,6)	-1,19 (1,1)*
Supurativa	2 (25,0)	5 (62,5)	1 (12,5)	0,871 (0,1)	0,751 (0,1)	-1,53 (0,9)	-1,37 (0,8)
Vascular	7 (46,7)	6 (40,0)	2 (13,3)	0,935 (0,1)*	0,831 (0,1)*	-1,04 (1,3)*	-0,85 (0,8)*
Otras	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,83 (0,1)	0,764 (0,1)	-1,77 (1,3)	-1,83 (0,6)
Clasificación NYHA (n=97)							
II	9 (37,5)	8 (33,3)	7 (29,2) [†]	0,902 (0,2)	0,853 (0,2)	-1,44 (1,5)	-1,04 (1,1)
III	10 (19,6)	21 (41,2)	20 (39,2)	0,864 (0,2)	0,737 (0,1)*	-1,88 (1,5)	-1,7 (1,0)*
IV	2 (15,4)	4 (30,8)	7 (53,9)	0,822 (0,2)	0,785 (0,1)	-2,25 (1,5)	-1,56 (1,0)
Grado de disnea (n=100)							
Grado 2	8 (40,0)	7 (35,0)	5 (25,0)*	0,902 (0,1)	0,818 (0,2)	-1,36 (1,3)	-1,08 (0,9)
Grado 3	10 (20,4)	22 (44,9)	17 (34,7)	0,882 (0,2)	0,775 (0,2)	-1,69 (1,4)	-1,5 (1,1)
Grado 4	2 (8,3)	9 (37,5)	13 (54,2)	0,792 (0,2)*	0,750 (0,1)	-2,59 (1,4)*	-1,78 (0,9) [†]
Fármacos							
Esteroides sistémicos							
Si	7 (23,3)	10 (33,3)	13 (43,3)	0,865 (0,2)	0,802 (0,2)	-1,89 (1,4)	-1,43 (1,1)
No	14 (21,9)	28 (43,8)	22 (34,3)	0,866 (0,2)	0,770 (0,1)	-1,79 (1,5)	-1,49 (1,0)
Dosis de esteroides							
Alta	4 (21,1)	7 (36,8)	8 (42,1)	0,848 (0,2)	0,795 (0,2)	-2,08 (1,4)	-1,54 (1,2)
Moderada	3 (37,5)	3 (37,5)	2 (25,0)	0,942 (0,2)	0,856 (0,2)	-1,21 (1,7)	-0,98 (1,0)
Esteroides inhalados							
Si	4 (7,7)	25 (48,1)	23 (44,2)*	0,835 (0,1)*	0,743 (0,1)*	-2,12 (1,2)*	-1,78 (0,9)*
No	17 (40,5)	13 (31,0)	12 (28,6)	0,905 (0,2)	0,828 (0,2)	-1,44 (1,6)	-1,1 (1,1)
Oxigenoterapia domiciliaria							
Si	7 (10,9)	31 (48,4)	26 (40,6)*	0,848 (0,1)	0,773 (0,1)	-2,0 (1,2) [†]	-1,6 (1,0) [†]
No	14 (46,7)	7 (23,3)	9 (30,0)	0,902 (0,2)	0,798 (0,2)	-1,43 (1,7)	-1,18 (1,2)

Hábitos tóxicos							
<i>Exfumador</i>							
Si	14 (20,0)	28 (40,0)	28 (40,0)	0,865 (0,2)	0,778 (0,2)	-1,88 (1,4)	-1,56 (1,1)
No	7 (29,2)	10 (41,7)	7 (29,1)	0,870 (0,2)	0,787 (0,1)	-1,63 (1,5)	-1,19 (1,0)
<i>Hábito enólico</i>							
Si	1 (5,6)	6 (33,3)	11 (61,1)*	0,789 (0,1)*	0,702 (0,1)*	-2,63 (1,3)*	-2,07 (0,9)*
No	20 (26,3)	32 (42,1)	24 (31,6)	0,885 (0,2)	0,802 (0,2)	-1,62 (1,4)	-1,32 (1,0)
Otras enfermedades y situaciones patológicas							
<i>Menopausia precoz (n=42)</i>							
Si	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (66,7)	0,773 (0,1)+	0,602 (0,1)**	-2,50 (1,2)+	-2,92 (1,1)**
No	8 (23,5)	18 (52,9)	8 (23,5)	0,869 (0,1)	0,797 (0,1)	-1,57 (1,2)	-1,07 (0,6)
<i>Diabetes</i>							
Si	4 (36,4)	4 (36,4)	3 (27,3)	0,899 (0,2)	0,807 (0,2)	-1,35 (1,6)	-0,97 (1,0)+
No	18 (20,5)	34 (41,0)	32 (38,6)	0,862 (0,2)	0,777 (0,2)	-1,88 (1,4)	-1,53 (1,0)
<i>Artritis reumatoide</i>							
Si	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,846 (0,1)	0,725 (0,0)	-2,05 (1,3)	-1,95 (0,1)
No	21 (22,8)	37 (40,2)	34 (37,0)	0,866 (0,2)	0,782 (0,1)	-1,81 (1,5)	-1,46 (1,1)
<i>Insuficiencia renal</i>							
Si	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (66,7)	0,759 (0,1)+	0,687 (0,2)	-2,65 (1,4)	-2,10 (1,5)
No	21 (23,9)	36 (40,9)	31 (35,2)	0,874 (0,2)	0,787 (0,1)	-1,76 (1,4)	-1,42 (1,0)
<i>Enfermedad hepática</i>							
Si	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,801 (0,1)	0,746 (0,1)	-2,37 (1,4)	-1,47 (0,8)
No	21 (23,1)	36 (39,6)	34 (37,4)	0,868 (0,2)	0,782 (0,2)	-1,8 (1,4)	-1,47 (1,1)
<i>Gastrectomía</i>							
Si	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,795 (0,1)	0,728 (0,2)	-2,57 (1,0)	-1,87 (1,4)
No	21 (23,1)	36 (39,6)	34 (37,4)	0,868 (0,2)	0,783 (0,2)	-1,79 (1,5)	-1,45 (1,0)
<i>Hipotiroidismo</i>							
Si	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)	0,91 (0,1)	0,81 (0,1)	-1,26 (1,2)	-1,08 (0,7)
No	20 (22,7)	34 (38,6)	34 (38,6)	0,863 (0,2)	0,778 (0,2)	-1,85 (1,5)	-1,49 (1,1)
<i>Síndrome de Cushing</i>							
Si	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0,833 (0,3)	0,743 (0,3)	-2,15 (2,6)	-2,3 (2,6)
No	20 (21,7)	38 (41,3)	34 (37,0)	0,867 (0,2)	0,781 (0,1)	-1,81 (1,4)	-1,45 (1,0)
Otros antecedentes de riesgo							
<i>Déficit vitamina D</i>							
Si	7 (25,9)	11 (40,7)	9 (33,3)	0,854 (0,2)	0,781 (0,2)	-1,97 (1,5)	-1,47 (1,1)
No	14 (20,9)	27 (40,3)	26 (38,8)	0,896 (0,1)	0,779 (0,1)	-1,46 (1,4)	-1,47 (0,8)
<i>Antecedentes fractura</i>							
Si	5 (17,2)	7 (24,1)	17 (58,6)*	0,820 (0,2)	0,733 (0,1)*	-2,27 (1,5)*	-1,79 (1,1)*
No	16 (24,6)	31 (47,7)	18 (27,7)	0,886 (0,2)	0,801 (0,1)	-1,61 (1,4)	-1,33 (1,0)
<i>Ingreso prolongado</i>							

Si	5 (15,6)	11 (34,4)	16 (50,0)	0,824 (0,2) [†]	0,763 (0,1)	-2,2 (1,5) [†]	-1,61 (1,0)
No	16 (25,8)	27 (43,6)	19 (30,7)	0,888 (0,1)	0,789 (0,2)	-1,6 (1,4)	-1,39 (1,1)
<i>Ejercicio en juventud</i>							
Si	4 (30,8)	6 (46,2)	3 (23,1)	0,878 (0,0)	0,798 (0,1)	-1,62 (1,1)	-1,41 (1,0)
No	17 (21,0)	32 (39,5)	32 (39,5)	0,864 (0,2)	0,777 (0,2)	-1,85 (1,5)	-1,48 (1,1)
<i>Actividad fuera de casa</i>							
Si	17 (32,1)	20 (37,7)	16 (30,2)*	0,898 (0,2)*	0,802 (0,2) [†]	-1,56 (1,4)*	-1,33 (1,1)
No	4 (9,8)	18 (43,9)	19 (46,3)	0,821 (0,1)	0,748 (0,1)	-2,17 (1,4)	-1,65 (0,9)
<i>Tratamiento antirresortivo</i>							
Si	8 (24,2)	13 (39,4)	12 (36,4)	0,879 (0,2)	0,794 (0,2)	-1,80 (1,4)	-1,47 (1,2)
No	13 (21,3)	25 (41,0)	23 (37,7)	0,859 (0,2)	0,773 (0,1)	-1,83 (1,5)	-1,47 (1,0)

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis ^a	DMO lumbar ^c	DMO femoral ^c	T-score lumbar ^c	T-score femoral ^c
Edad ^d	51,9 (14,3)	58,3 (12,5)	59,5 (9,8) [†]	-0,14 (-0,3-0,1)	-0,20 (-0,4-0,01) [†]	-0,20 (-0,4-0) [†]	-0,30 (-0,5- -0,1)*
IMC	27,1 (3,4)	24,1 (3,6)	23,4 (4,2)*	0,34 (0,1-0,5)*	0,18 (-0,0-0,4)	0,36 (0,2-0,5)*	0,25 (0,0-0,4)*
Tabaco (paq/año) ^d	1,0 (30,0)	30,0 (40,0)	30,5 (50,0)*	-0,18 (-0,4-0,0) [†]	-0,18 (-0,4-0,0)	-0,25 (-0,4- -0,0)*	-0,34 (-0,5- -0,1)*
Consumo fumadores (paq/año) ^d	26,5 (30,0)	35,5 (22,5)	40,0 (42,0) [†]	-0,25 (-0,5-0,0) [†]	-0,19 (-0,4-0,1)	-0,32 (-0,5- -0,1)*	-0,31 (-0,5- -0,1)*
T. diagnóstico (años) ^d	4,0 (10,0)	7,0 (9,0)	10,0 (8,0)*	-0,29 (-0,5--0,1)*	-0,39 (-0,6-0,2)**	-0,26 (-0,4- -0,1)*	-0,39 (-0,6- -0,2)**
Dosis GCS (mg/día)	10,7 (6,7)	10,8 (5,5)	10,8 (4,7)	-0,02 (-0,4-0,4)	-0,16 (-0,5-0,3)	-0,06 (-0,4-0,3)	-0,14 (-0,5-0,3)
Dosis GCI (µg/día)	385 (85,4)	674,3 (320,8)	685,2 (266,2)	-0,23 (-0,1-0,1)	-0,16 (-0,4-0,1)	-0,22 (-0,5-0,1)	-0,23 (-0,5-0,1)
VEF % ^d	58,0 (26,0)	37,0 (28,9)	38,0 (25,0)*	0,23 (0,0-0,4)*	0,36 (0,2-0,5)*	0,23 (0,0-0,4)*	0,37 (0,2-0,5)**
6MWT	367,7 (114,0)	307,6 (146,8)	320,1 (100,7)	0,07 (-0,2-0,3)	0,11 (-0,1-0,3)	0,08 (-0,1-0,3)	0,12 (-0,1-0,3)

^aAnálisis de tendencia lineal; ^bMedia (DE); ^cCoeficiente de correlación e IC95%. ^dVariables cuantitativas descritas mediante Mediana (RIQ). IMC: Índice de masa corporal; DMO: Densidad Mineral Ósea (g/cm²)* Diferencias estadísticamente significativas (p<0,05); ** (p<0,001); [†]Diferencias en el límite de significación (p<0,10).

Se realizó un análisis ajustado de los factores pre-trasplante que presentaban asociación significativa $p < 0,10$ con los valores de T-score lumbar y femoral. La edad, el IMC, el hábito enólico y el grado de disnea eran los factores que permitían explicar la variabilidad del T-score lumbar en un 25,1%, mientras que la edad, el IMC y el VEF1% se mantenían como factores independientes permitiendo explicar el 22,3% de la variabilidad del T-score femoral ([Tabla 22](#)).

Tabla 22: Análisis ajustado de factores predictores de T-score lumbar.

Factor predictor	β	Coef.	IC95%	P
T-Score lumbar				
Edad	-0,15	-0,02	-0,05-0,01	0,170
IMC	0,39	0,14	(0,07-0,21)	<0,001
Hábito enólico	-0,24	-0,95	(-1,53- -0,14)	0,019
Grado disnea 3	-0,07	-0,19	(-0,90 - 0,52)	0,601
Grado disnea 4	-0,22	-0,73	(-1,57- 0,11)	0,089
T-Score femoral				
Edad	0,27	-0,03	(-0,05- -0,01)	0,001
IMC	-0,33	0,07	(0,02-0,12)	0,009
VEF1%	0,25	0,01	(0,003-0,022)	0,012

β : Coeficiente de correlación entre el T-score y la variable. Coef: Incremento/decremento del T-score por cada unidad de cambio; IMC: Índice masa corporal; GC: Glucocorticoides; VEF1: Volumen espiratorio forzado primer minuto.

C. Prevalencia de fracturas de los candidatos a TP.

De la muestra de 102 sujetos no pudieron evaluarse las radiografías de 8 pacientes (7,8%). De los 94 sujetos restantes, la prevalencia de fracturas vertebrales fue del 29,8% ($n=28$; IC95%: 21,3-40,0). De estos, 23 pacientes (24,5%) presentaban fractura a nivel dorsal, 2 (2,1%) a nivel lumbar, y 3 pacientes (3,2%) presentaban fracturas a ambos niveles.

La mediana del IFC basal en los pacientes con fractura fue 0,13 (RIQ=0,15; IC95%: 0,08-0,15).

De los 28 sujetos con fractura lumbar, 13 (46,4%) tenían antecedentes conocidos de fractura, siendo 9 (32,4%) antecedentes conocidos de fractura osteoporótica.

En la [tabla 23](#) se describen las características de la muestra en función de la presencia o no de fractura. Se observó que los sujetos con fractura tenían una mediana de edad superior a los sujetos sin fractura [62,1 (RIQ=7,8) vs. 55,5 (RIQ=15,1); $p<0,05$], además de existir diferencias significativas en los antecedentes de hábito enólico (los sujetos con antecedentes de alcoholismo presentaban fracturas vertebrales prevalentes en el 50,0% frente al 25,0% de los sujetos sin antecedentes [OR=3 (IC95%: 1,1-8,5); $p<0,05$]), y en el grado de disnea, con una tendencia lineal positiva significativa [$r=0,21$ (IC95%:0,00-0,39); $p<0,05$].

No se encontraron diferencias significativas dependiendo de los valores de la DXA a ningún nivel, la presencia osteopenia y osteoporosis, el uso de GC sistémicos o inhalados de forma crónica, o la terapia antirresortiva.

Tabla 23: Distribución de la muestra en función de la prevalencia de fracturas.

VARIABLES	FRACTURA			p-valor
	SI	NO	Diff.medias (IC95%)	
	Media (DE)	Media (DE)		
Edad (años) ^a	62,1 (7,8)	55,5 (15,1)	6,6 (2,5-10,8)	0,002*
IMC (kg/m²)	25,5 (3,9)	24,0 (3,8)	1,5 (-0,3-3,2)	0,097†
Tabaco (paquetes/año) ^a	38,5 (49,5)	20,0 (40,0)	-18,5 (-43,5-6,5)	0,041*
Tabaco fumadores (paquetes/año) ^a	42,5 (35,0)	33,0 (40,0)	9,5 (-8,6-27,6)	0,173
Tiempo desde el diagnóstico (años) ^a	8,5 (12,0)	7,0 (9,0)	1,5 (-3,6-6,6)	0,824
Fármacos				
Dosis esteroides sistémicos (mg/día)	11,9 (5,3)	10,9 (5,7)	1,07 (-3,5-5,7)	0,636
Dosis esteroides inhalados (µg/día)	556,5 (244,5)	661,5 (309,3)	-105,0 (-278,7 – 68,6)	0,230
Capacidad funcional				
VEF1 (%) ^a	43,1 (30,0)	38 (32,0)	5,1 (-9,8 – 20,0)	0,977
6-MWT (m)	295,6 (122,7)	340,7 (128,7)	-45,1 (-103,5 - 13,2)	0,128
Resultados DXA				
DMO Lumbar (g/cm2)	0,844 (0,2)	0,865 (0,1)	-0,02 (-0,1 - 0,1)	0,553
T-score Lumbar	-2,1 (1,6)	-1,8 (1,4)	-0,3 (-0,9 - 0,4)	0,461
Z-score Lumbar	-1,4 (1,48)	-1,1 (1,36)	-0,3 (-1,0 – 0,4)	0,397
DMO Femoral (g/cm2)	0,775 (0,2)	0,772 (0,1)	0,00 (-0,1 – 0,1)	0,925
T-score Femoral	-1,7 (1,2)	-1,4 (1,0)	-0,3 (-0,7 – 0,2)	0,287
Z-score Femoral	-1,2 (0,9)	-0,9 (0,9)	-0,3 (-0,7 – 0,2)	0,200

	n(%)	n(%)	OR (IC95%)	p-valor
Sexo				
Mujer	11 (39,3)	30 (45,5)	Ref.	0,581
Hombre	17 (60,7)	36 (54,6)	1,29 (0,5-3,2)	
Edad				
< 50 años	2 (7,14)	22 (33,3)	Ref.	0,008*
≥ 50 años	26 (92,9)	44 (66,7)	6,50 (1,4-29,9)	
IMC				
Desnutrición (<19 kg/m2)	2 (7,7)	7 (10,8)	Ref.	0,327 ^c
Normopeso (19-24,5 kg/m2)	10 (38,5)	29 (44,6)	1,21 (0,2-6,8)	
Sobrepeso (≥25 kg/m2)	11 (42,3)	25 (38,5)	1,54 (0,3-8,6)	
Obesidad (≥30 kg/m2)	3 (11,5)	4 (6,2)	2,63 (0,3-23,0)	
Patología respiratoria				
Obstructiva	13 (46,4)	23 (34,9)	Ref.	0,509 ^b
Restrictiva	10 (35,7)	22 (33,3)	0,80 (0,3-2,2)	
Supurativa	1 (3,6)	8 (12,1)	0,22 (0,0-2,0)	
Vascular	3 (10,7)	12 (18,2)	0,44 (0,1-1,9)	
Otras	1 (3,6)	1 (1,5)	1,77 (0,1-30,7)	
Clasificación NYHA (n=97)				
I	1 (3,7)	0 (0,0)	-	0,707 ^c
II	7 (25,9)	16 (25,8)	Ref.	
III	15 (55,6)	38 (61,3)	0,90 (0,3-2,6)	
IV	4 (14,8)	8 (12,9)	1,14 (0,3-5,1)	
Grado de disnea (n=100)				
Grado 1	-	-	NA	0,048 ^{c*}
Grado 2	3 (10,7)	18 (27,7)	Ref.	
Grado 3	15 (53,6)	33 (50,8)	2,73 (0,7-10,7)	
Grado 4	10 (35,7)	14 (21,5)	4,29 (1,0-18,6)	
Fármacos				
Esteroides sistémicos	9 (32,1)	23 (34,9)	0,89 (0,4-2,3)	0,800
Dosis de esteroides				
Ninguno	19 (67,9)	43 (68,3)	Ref.	0,665 ^c
Moderada (2,5-7,4 mg/día)	1 (3,6)	7 (11,1)	0,32 (0,0-2,8)	
Alta (≥7,5 mg/día)	8 (28,6)	13 (20,63)	1,39 (0,5-3,9)	
Esteroides inhalados	17 (60,7)	35 (55,6)	1,37 (0,6-3,4)	0,493
Oxigenoterapia domiciliaria	18 (64,3)	47 (71,2)	0,73 (0,3-1,7)	0,506
Hábitos tóxicos				
Tabaco	24 (85,7)	46 (69,7)	2,61 (0,8-8,5)	0,103
Hábito enólico	9 (32,1)	9 (13,6)	3,00 (1,0-8,7)	0,037*

Otras enfermedades y situaciones patológicas				
Menopausia precoz	4 (14,3)	2 (3,03)	5,33 (0,9-31,0)	0,062 ^{b†}
Diabetes	1 (14,3)	7 (10,6)	1,40 (0,4-5,2)	0,727 ^b
Artritis reumatoide	0 (0,0)	2 (3,0)	-	1,000 ^b
Insuficiencia renal	1 (3,6)	6 (9,1)	0,37 (0,0-3,2)	0,670 ^b
Enfermedad hepática	1 (3,6)	2 (3,0)	1,19 (0,1-13,6)	1,000 ^b
Bypas gástrico	0 (0,0)	3 (4,6)	-	0,552 ^b
Hiperparatiroidismo primario	-	-	NA	NA
Hipoparatiroidismo	-	-	NA	NA
Hipotiroidismo	2 (7,1)	5 (7,6)	0,94 (0,2-5,2)	1,000 ^b
Síndrome de Cushing	1 (3,6)	1 (1,5)	2,41 (0,2-39,9)	0,509 ^b
Otros antecedentes de riesgo				
Déficit vitamina D	22 (78,6)	45 (68,2)	1,71 (0,7-3,2)	0,309
Fractura familiares	1 (3,6)	-	-	NA
Ejercicio en juventud	2 (7,1)	11 (16,7)	0,38 (0,1-1,9)	0,221
Ingreso prolongado	10 (35,7)	24 (36,4)	0,97 (0,4-2,4)	0,952
Actividad fuera de casa	17 (60,7)	35 (53,0)	1,37 (0,6-3,4)	0,493
Tratamiento antirresortivo	9 (32,1)	23 (34,9)	0,89 (0,4-2,3)	0,800
Resultados DXA				
T-score Lumbar				
Normal	10 (38,5)	20 (32,8)	Ref.	0,565 ^c
Osteopenia	3 (11,5)	21 (34,3)	0,28 (0,1-1,2)	
Osteoporosis	13 (50,0)	20 (32,8)	1,30 (0,5-3,7)	
T-score Femoral				
Normal	6 (22,2)	22 (37,3)	Ref.	0,172 ^c
Osteopenia	15 (55,6)	28 (47,5)	1,96 (0,7-5,9)	
Osteoporosis	6 (22,2)	9 (15,3)	2,44 (0,6-9,6)	

^aVariables cuantitativas descritas mediante Mediana (RIQ)-Test de hipótesis mediante U Mann-Whitney; ^bTest exacto de Fisher; ^cAnálisis de tendencia lineal.

IMC: Índice de masa Corporal; VEF₁: Volumen Espiratorio Máximo en 1 Segundo; 6-MWT: Test de marcha de 6 minutos; DXA: Absorciometría radiológica de doble energía; DMO: Densidad Mineral Ósea; NYHA: New York Heart Association.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$); †Diferencias en el límite de significación ($p < 0,10$).

D. Incidencia de fractura en el primer año postrasplante.

Tras un año de seguimiento, 13 pacientes (12,7%; IC95%: 7,5-20,9%) presentaron al menos una fractura. Siendo sintomáticos 5 sujetos (4,9%; IC95%: 1,6-11,1).

Nueve sujetos de los 27 que presentaban fractura vertebral en el estudio basal (69,2%) presentaron nuevas fracturas, 4 pacientes de los 75 sin fractura basal inicial (30,7%) presentaron una fractura incidental.

Dos pacientes presentaron más de una fractura consecutiva durante el periodo de estudio (un paciente con fracturas a los 3 meses, 6 meses y 12 meses de seguimiento, y otro paciente en el periodo postrasplante inmediato y a los 3 meses). De los 9 pacientes con fracturas vertebrales, 4 presentaban múltiples fracturas en la valoración radiográfica, 3 una única fractura a nivel dorsal, uno fractura cervical y una fractura de coxis. En la [figura 26](#) se describe la distribución de las fracturas incidentales durante el periodo de estudio.

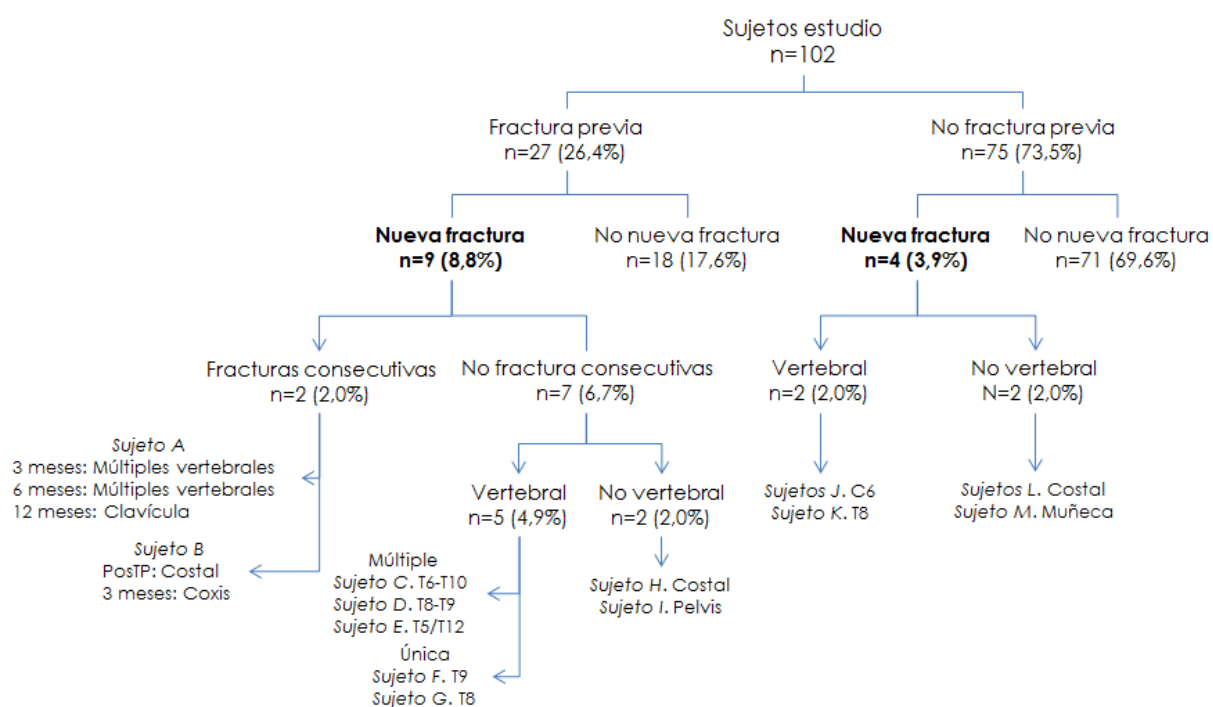


Figura 26: Diagrama de flujo de los sujetos que presentaron nuevas fracturas durante el estudio y descripción de las mismas.

La tasa de incidencia fue de 1,2 pacientes por cada 100 sujetos/mes de seguimiento (IC95%: 7,7-24,7). El riesgo de presentar una fractura los tres primeros meses fue del 2%, a los seis meses del 5% y del 12% a los 12 meses ([Figura 27](#)).

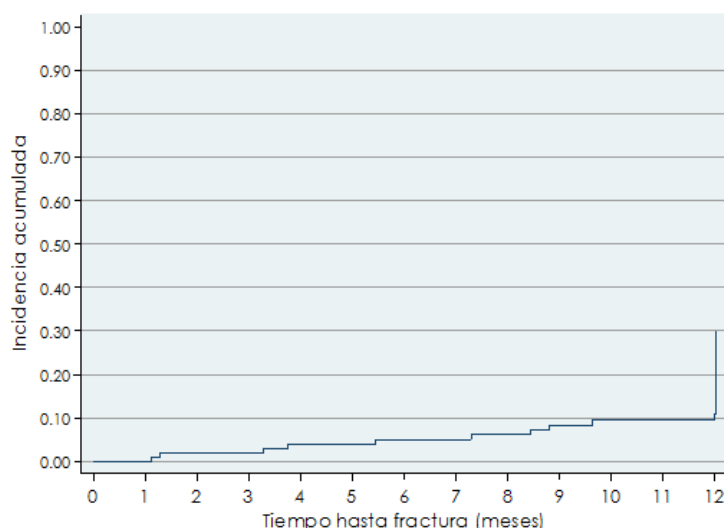


Figura 27: Curva de Kaplan-Meier de la incidencia de pacientes con nueva fractura durante el estudio.

La incidencia total de fracturas fue de 16 (15,7%; IC95%: 8,1-23,2), siendo la localización vertebral la más frecuente en un 62,5% (n=10), seguidas de fracturas costales (n=3) y extremidades distales (n=3) ([Figura 28](#)). La tasa de incidencia de fracturas durante el periodo de estudio fue de 1,4 fracturas por cada 100 sujetos/mes de seguimiento (IC95%: 9,6-27,4).

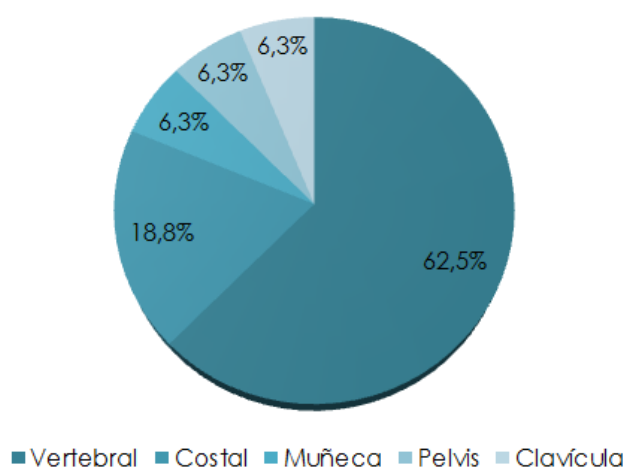


Figura 28: Localización de las fracturas incidentales tras un año de seguimiento.

Al evaluar el cambio en el IFC, 8 pacientes (7,8%) presentaron un aumento del mismo. La mediana del cambio fue de 0,14 (RIQ= 0,12), con un cambio máximo en el índice de 1,58. Las diferencias observadas fueron significativas ($p < 0,05$) ([Figura 29](#)). De los 27 pacientes que presentaban IFC basal patológico, 7 (25,9%) aumentaron su IFC, mientras que sólo 1 sujeto (1,3%) de

los 75 sujetos con IFC basal normal aumento el IFC a 0,15 (fractura vertebral dorsal grado 2 con pérdida de la altura entre 25-40%).

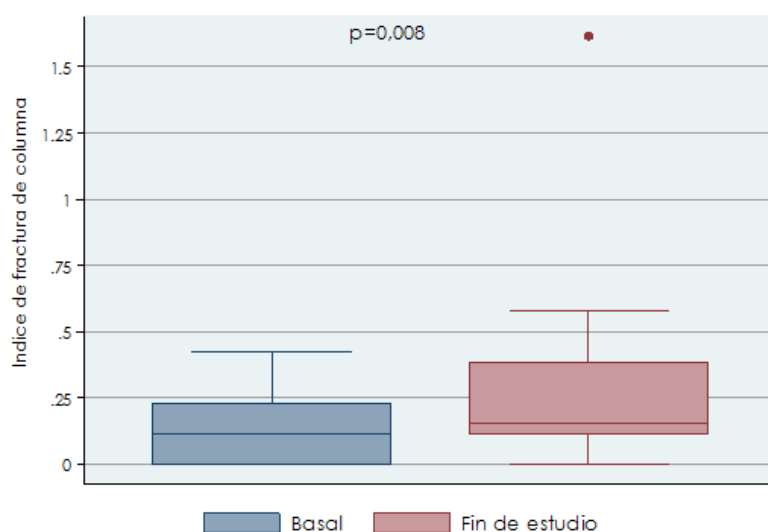


Figura 29: Cambio en el IFC (Índice de fractura de columna) al inicio y final del estudio en los pacientes con fractura vertebral.

E. Magnitud del cambio de masa ósea en el primer año pos-trasplante.

Tras 12 meses de seguimiento, 21 pacientes de los 35 sujetos con valores de T-score $\leq -2,5$ a cualquier nivel al inicio del estudio, continuaban en rango de osteoporosis, mientras 8 sujetos mejoraron sus valores de DMO a rangos de osteopenia.

De los 38 pacientes con osteopenia pre-trasplante, 29 mantuvieron valores de T-score en rangos de osteopenia, 2 pacientes presentaron pérdida de DMO alcanzando valores T-score inferiores a $-2,5$ al final del seguimiento, y 2 pacientes mejoraron la DMO a rangos normales de T-score.

13 de los 21 pacientes con valor de T-score > -1 al inicio del estudio mantuvieron valores de T-score dentro de la normalidad.

La prevalencia de osteoporosis a los 12 meses de seguimiento fue del 28,4% (n=23) y 53,1% (n=43) de osteopenia ([Figura 30](#)). Las diferencias no fueron significativas (p=0,140).

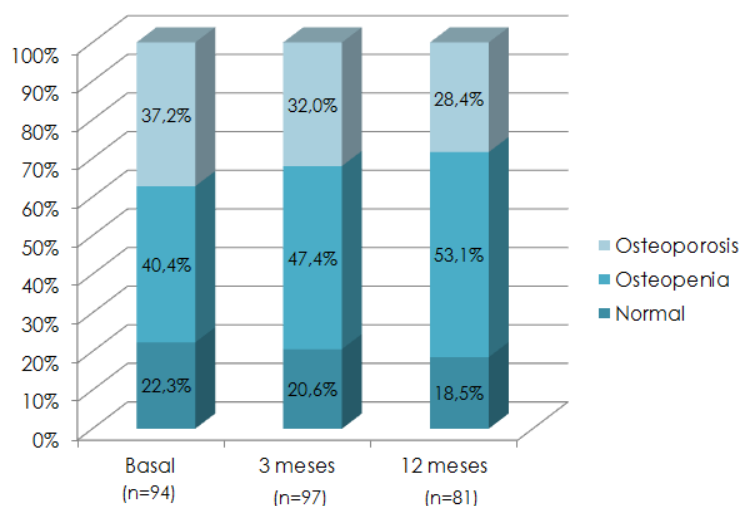


Figura 30: Cambios en la prevalencia de osteopenia/osteoporosis a cualquier nivel a lo largo de los 3 momentos del seguimiento de DXA.

Al evaluar las medidas de T-score lumbar y femoral en los tres momentos de seguimiento se observó una reducción, tanto a nivel lumbar como femoral, del número de pacientes con T-score $\leq -2,5$; a expensas de un aumento de la media del T-score en ambas localizaciones ([Tabla 24](#)).

Tabla 24: Valores de DMO y T-score a nivel lumbar y femoral en los 3 momentos de medida del estudio.

	NORMAL	OSTEOPENIA	OSTEOPOROSIS	TOTAL
N				
Basal	21	38	35	94
3 meses	20	46	31	97
12 meses	15	43	23	81
DMO lumbar				
Basal	1,05 (0,08)	0,907 (0,07)	0,709 (0,07)	0,866 (0,15)
3 meses	1,033 (0,07)	0,903 (0,08)	0,731 (0,09)	0,875 (0,14)
12 meses	1,063 (0,1)	0,916 (0,08)	0,725 (0,07)	0,889 (0,14)
DMO femoral				
Basal	0,926 (0,16)	0,788 (0,09)	0,684 (0,12)	0,781 (0,15)
3 meses	0,963 (0,1)	0,789 (0,09)	0,681 (0,12)	0,790 (0,14)
12 meses	0,945 (0,09)	0,81 (0,07)	0,691 (0,12)	0,801 (0,12)
Tscore lumbar				
Basal	-0,03 (0,58)	-1,39 (0,62)	-3,35 (0,64)	-1,82 (1,44)
3 meses	-0,33 (0,58)	-1,5 (0,71)	-3,07 (0,94)	-1,76 (1,26)
12 meses	-0,06 (0,84)	-1,36 (0,66)	-3,21 (0,67)	-1,64 (1,3)
Tscore femoral				

Basal	-0,21 (0,51)	-1,38 (0,5)	-2,31 (0,92)	-1,47 (1,04)
3 meses	-0,2 (0,56)	-1,36 (0,51)	-2,45 (0,76)	-1,47 (1,01)
12 meses	-0,34 (0,49)	-1,34 (0,54)	-2,25 (0,81)	-1,42 (0,89)

N: Número de sujetos. DMO: Densidad mineral ósea (g/cm²).

Entre las mediciones basal y los 3 meses se observó un incremento del T-score lumbar de 0,089 (DE=0,64; p=0,194), entre los tres meses y los 12 meses de 0,102 (DE=0,41; p=0,032), y entre los valores basales y los doce meses de 0,207 (DE=0,498; p<0,001). A nivel femoral se observó un descenso no significativo entre el T-score basal y los 3 meses de -0,001 (DE=0,66; p=0,99), con incrementos entre los tres meses y 12 meses de 0,070 (DE=0,50; p=0,23), y en el límite de la significación entre los valores basales y a los 12 meses [0,112 (DE=0,54; p=0,08)] ([Figura 31](#)).

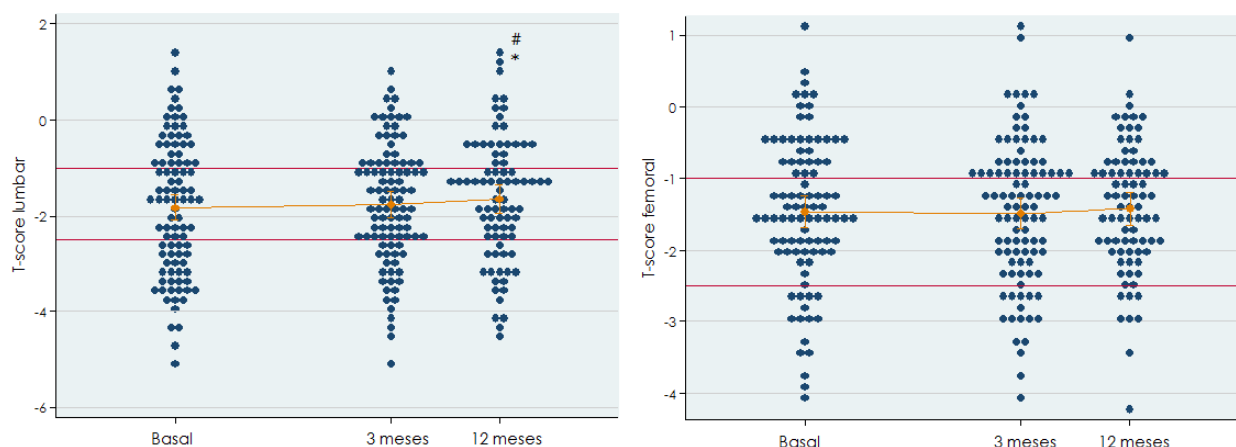


Figura 31: Valores de T-score a nivel lumbar y femoral en los 3 momentos de medición de la DMO. Las líneas horizontales en los valores -1 y -2,5 corresponden a los puntos de corte para osteoporosis y osteopenia. En amarillo media (IC95%) de cada distribución.

*Diferencias estadísticamente significativas respecto a la previa (p<0,05);

#Diferencias estadísticamente significativas entre valores a los 12 meses y basales (p<0,05).

Respecto a los valores de la DXA, se observó un incremento significativo en los valores de DMO lumbar y femoral tanto a los 3 meses como a los 12 meses. Pasando de una DMO basal lumbar de 0,866 g/cm² (DE=0,2) a 0,875 g/cm² (DE=0,1) a los 3 meses (p=0,022), y a 0,889 g/cm² (DE=0,1) a los 12 meses (p<0,001). A nivel femoral, el cambio fue de 0,781 g/cm² (0,2) en la medición basal a 0,790 g/cm² (DE=0,1) a los 3 meses (p=0,205), ascendiendo a 0,801 g/cm² (0,1) a los 12 meses (p=0,003).

Estos incrementos supusieron una mejora de DMO a los 12 meses respecto a la basal de +3,53% (DE=6,98; IC95%: 1,91-5,16) a nivel lumbar y +4,80% (DE=12,27; IC95%: 1,83-7,77) a nivel femoral.

Entre la medición basal y los 3 meses, el cambio fue +2,66% (DE=10,46; IC95%: 1,12-4,20; $p=0,001$) a nivel lumbar y +3,47% (DE=18,11; IC95%: 0,71-6,23; $p=0,014$) a nivel femoral. Mientras que entre los 3 y 12 meses el cambio fue +1,59% (DE=5,77; IC95%: 0,73-2,45; $p<0,001$) a nivel lumbar y +2,81% (DE=11,58; IC95%: 1,07-4,55; $p=0,002$) (Figura 32).

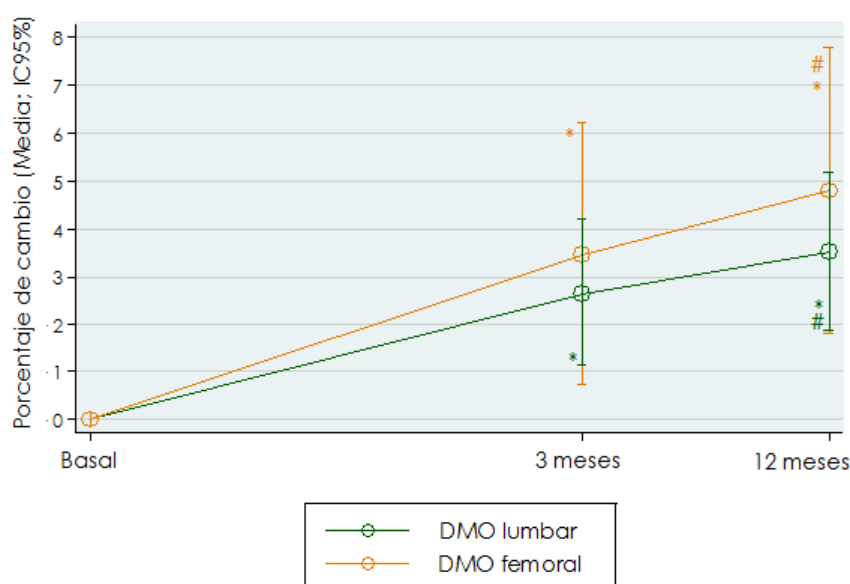


Figura 32: Porcentaje de cambio de la DMO lumbar y femoral en los 3 momentos de medición de la DXA (media; IC95%).

*Diferencias estadísticamente significativas respecto a la previa ($p<0,05$);

#Diferencias estadísticamente significativas entre valores a los 12 meses y basales ($p<0,05$).

F. Asociación de los factores pre y postrasplante en la incidencia de fracturas y el cambio de DMO tras 12 meses postrasplante.

1) Asociación de los factores pre y pos-trasplante y la incidencia de fracturas.

Al comparar los factores pre-trasplante con la incidencia de fracturas tras el primer año encontramos que los grupos presentaban diferencias estadísticamente significativas en función de la edad, la duración de la fase I de la rehabilitación pre-trasplante, la DMO femoral, la presencia de

fracturas de columna pre-trasplante, así como los antecedentes de tabaquismo y hábito enólico, y el test de 6 minutos ([Tabla 25](#)).

Tabla 25: Análisis de las diferencias existentes entre los sujetos con fractura y sin fractura postrasplante respecto a factores pre-trasplante.

VARIABLES	FRACTURA		Diff. Medias (IC95%)	p-valor
	SI	NO		
	Media (DE)	Media (DE)		
Edad (años) ^a	62,3 (5,5)	56,4 (14,1)	5,9 (0,9 – 10,9)	0,013*
Peso (kg)	66,82 (11,9)	66,92 (13,8)	-0,1 (-8,5- 8,2)	0,980
IMC (kg/m ²)	24,74 (4,5)	24,39 (3,9)	0,4 (-2,1 – 2,8)	0,771
Dosis tabaco (paquetes/año) ^a	37,0 (30,0)	21,5 (45,0)	15,5 (-4,8 – 35,8)	0,053†
Tiempo desde el diagnóstico (años) ^a	7,0 (10,0)	7,0 (9,5)	0,0 (-5,9 – 5,9)	0,858
Tiempo en lista de espera (días) ^a	188,0 (167,0)	140,0 (177,0)	48,0 (-66,7 – 162,7)	0,666
Tiempo desde Consulta a TP (días) ^a	325,0 (419,0)	302,0 (320,0)	23 ,0(-252,5 – 298,5)	0,634
Fármacos				
Dosis esteroides sistémicos (mg/día)	15,0 (5,8)	10,6 (5,3)	4,4 (-1,5 – 10,3)	0,140
Dosis esteroides inhalados (µg/día)	697,1 (237,6)	631,5 (299,8)	65,6 (-173,2 - -304,4)	0,584
Capacidad funcional				
VEF1 (%) ^a	38,0 (28,0)	44,2 (33,0)	-6,2 (-22,5 – 10,1)	0,315
6-MWT (m)	253,9 (86,4)	334,3 (128,5)	-80,3 (-156,6 – 4,0)	0,039*
Resultados DXA				
DMO Lumbar (g/cm2)	0,810 (0,2)	0,875 (0,2)	-0,065 (-0,2 - 0,0)	0,155
T-score Lumbar	-2,42 (1,5)	-1,72 (1,4)	-0,7 (-1,5 – 0,2)	0,107†
Z-score Lumbar	-1,58 (1,5)	-1,15 (1,4)	-0,4 (-1,3 – 0,5)	0,346
DMO Femoral (g/cm2)	0,706 (0,2)	0,794 (0,1)	-0,882 (-0,2- -0,0)	0,044*
T-score Femoral	-1,95 (1,0)	-1,39 (1,0)	-0,6 (-1,2-0,0)	0,068†
Z-score Femoral	-1,39 (0,9)	-0,95 (0,9)	-0,5 (-1,0 – 0,2)	0,142
IFC preTP	0,14 (23,0)	0,03 (0,0)	0,11 (0,05-0,17)	<0,001**
	SI	NO	OR (IC95%)	p-valor
Sexo	N (%)	N (%)		
Mujer	5 (11,9)	37 (88,1)	Ref.	0,831
Hombre	8 (13,3)	52 (86,7)	1,13 (0,3-3,8)	
Edad				
< 50 años	12 (16,0)	63 (84,0)	Ref.	0,100†
≥ 50 años	1 (3,7)	26 (96,3)	4,95 (0,6-40,1)	
IMC				
Desnutrición (<19 kg/m2)	1 (10,0)	9 (90,0)	Ref.	0,577 ^c
Normopeso (19-24,5 kg/m2)	5 (12,5)	35 (87,5)	1,26 (0,1-12,4)	
Sobrepeso (≥25 kg/m2)	4 (10,3)	35 (89,7)	1,03 (0,1-10,4)	
Obesidad (≥30 kg/m2)	2 (25,0)	6 (75,0)	3 (0,2-40,9)	
Patología respiratoria				
Obstructiva	8 (20,5)	31 (79,5)	Ref.	0,224 ^b
Restrictiva	3 (90,9)	30 (90,9)	0,39 (0,1-1,6)	

Supurativa	0 (0,0)	9 (100,0)	-	
Vascular	1 (5,6)	17 (5,6)	0,23 (0,0-2,0)	
Otras	1 (33,3)	1 (33,3)	1,94 (0,2-24,2)	
Clasificación NYHA (n=97)				
I	0 (0,0)	1 (100,0)	-	0,051 ^{ct}
II	1 (4,2)	23 (95,8)	Ref.	
III	7 (12,5)	49 (87,5)	3,29 (0,4-28,3)	
IV	4 (25,0)	12 (75,0)	7,67 (0,8-76,5)	
Grado de disnea (n=100)				
Grado 1	-	-	NA	0,168 ^c
Grado 2	1 (4,8)	20 (95,2)	Ref.	
Grado 3	7 (13,5)	45 (86,5)	3,11 (0,4-27,0)	
Grado 4	5 (18,5)	22 (81,5)	4,55 (0,5-42,3)	
Fármacos				
Esteroides sistémicos				
No	9 (12,9)	61 (87,1)	Ref.	0,960
Si	4 (12,5)	28 (87,5)	0,97 (0,3-3,4)	
Esteroides inhalados				
No	6 (12,8)	41 (87,2)	Ref.	0,995
Si	7 (12,7)	48 (87,3)	0,997 (0,3-3,2)	
Oxigenoterapia domiciliaria				
No	7 (20,6)	27 (79,4)	Ref.	0,093 [†]
Si	6 (8,8)	62 (91,2)	0,37 (0,1-1,2)	
Hábitos tóxicos				
Tabaco				
No	0 (0,0)	27 (100,0)		0,018*
Si	13 (17,3)	62 (82,7)	-	
Hábito enólico				
No	8 (9,5)	76 (90,5)	Ref.	0,035*
Si	5 (27,8)	13 (72,2)	3,65 (1,0-12,9)	
Otros antecedentes de riesgo				
Antecedentes de fractura				
No	7 (9,9)	64 (90,1)	Ref.	0,186
Si	6 (19,4)	25 (80,7)	2,19 (0,7-7,2)	
Déficit vitamina D				
No	4 (13,8)	25 (86,2)	Ref.	0,842
Si	9 (12,3)	64 (87,7)	0,88 (0,2-3,1)	
Fractura familiares				
No	12 (11,9)	89 (88,1)		0,127
Si	1 (100,0)	-	-	
Ejercicio en juventud				
No	11 (12,5)	77 (87,5)	Ref.	0,822
Si	2 (14,3)	12 (85,7)	1,17 (0,2-5,9)	
Ingreso prolongado				
No	6 (9,4)	58 (90,6)	Ref.	0,185
Si	7 (18,4)	31 (81,6)	2,18 (0,7-7,1)	

Actividad fuera de casa				
No	5 (10,6)	42 (89,4)	Ref.	0,555
Si	8 (14,6)	47 (85,5)	1,43 (0,4-4,7)	
Tratamiento antirresortivo				
No	7 (10,3)	61 (89,7)	Ref.	0,294
Si	6 (17,7)	28 (82,4)	1,87 (0,6-6,1)	
Fractura prevalente preTP				
No	2 (3,0)	64 (97,0)	Ref.	<0,001**
Si	9 (32,1)	19 (67,9)	15,16 (3,0-76,3)	
Resultados DXA				
Lumbar				
Normal	2 (6,1)	31 (93,9)	Ref.	0,040 ^{c*}
Osteopenia	3 (11,5)	23 (88,5)	2,02 (0,3-13,1)	
Osteoporosis	8 (23,5)	26 (76,5)	4,77 (0,9-24,5)	
Femoral				
Normal	2 (6,5)	29 (93,6)	Ref.	0,078 ^{ct}
Osteopenia	7 (15,6)	38 (84,4)	2,67 (0,5-13,8)	
Osteoporosis	4 (25,0)	12 (75,0)	4,83 (0,8-30,0)	
Total				
Normal	2 (9,5)	19 (90,5)	Ref.	0,111 ^c
Osteopenia	3 (7,9)	35 (92,1)	0,81 (0,1-5,3)	
Osteoporosis	8 (22,9)	27 (77,1)	2,81 (0,5-14,8)	

^aVariables cuantitativas descritas mediante Mediana (RIQ) J-Test de hipótesis mediante U Mann-Whitney; ^bTest exacto de Fisher; ^cAnálisis de tendencia lineal. DE: Desviación estándar; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; IMC: Índice de masa Corporal; VEF₁: Volumen Espiratorio Máximo en 1 Segundo; 6-MWT: Test de marcha de 6 minutos; AclCr: Aclaramiento de creatinina; FAO: Fosfatasa alcalina osea; PTH: Hormona paratiroidea; β -CTX^a: β -CrossLaps; DXA: Absorciometría radiológica de doble energía; DMO: Densidad Mineral Ósea; NYHA: New York Heart Association.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$); ** ($p < 0,001$); [†]Diferencias en el límite de significación ($p < 0,10$).

Al evaluar las características del trasplante y el tratamiento inmunosupresor ambos grupos fueron comparables salvo en las dosis de CsA en la revisión del postrasplante inmediato, en la que se observó que los sujetos con fractura presentaban una media superior (Tabla 26).

Tabla 26: Análisis de las diferencias existentes entre los sujetos con fractura y sin fractura postrasplante respecto a las características del trasplante.

VARIABLES	FRACTURA		Diff. medias (IC95%)	p-valor
	SI	NO		
	Media (DE)	Media (DE)		
Tiempo ventilación mecánica (días) ^a	1,0 (5,0)	2,0 (6,0)	-1,0 (-2,5 – 0,5)	0,325
Tiempo ingreso en REA (días) ^a	5,0 (4,0)	6,0 (11,0)	-0,5 (-3,4 – 2,4)	0,288
Tiempo ingreso en hospital (días) ^a	30,0 (23,0)	28,0 (15,0)	-3,5 (-9,5 – 2,5)	0,442
Tratamiento inmunosupresor				

Dosis Prednisona (mg/día) ^a				
Postrasplante	25,0 (10,0)	30,0 (6,0)	-5,0 (-9,3- -0,7)	0,155
3 meses	10,0 (12,5)	20,0 (10,0)	-10 (-18,2 - - 1,84)	0,051†
6 meses	7,5 (5,0)	7,5 (5,0)	0,0 (-2,1- 2,1)	0,529
12 meses	5,0 (2,5)	5,0 (2,5)	0,0 (-1,6 – 1,6)	0,752
Dosis CsA (mg/día)				
Postrasplante	341,7 (101,0)	217,3 (84,4)	124,4 (4,9 – 243,8)	0,042*
3 meses	175,0 (70,7)	178,6 (49,9)	-3,6 (-68,9 – 61,8)	0,909
6 meses	150,0 (39,7)	166,1 (31,9)	-16,1 (-70,9 – 38,7)	0,541
12 meses	116,7 (40,5)	113,9 (43,5)	2,8 (-60,3 – 65,9)	0,924
Dosis FK 506 (mg/día)				
Postrasplante	10,2 (5,1)	11,2 (5,8)	-1,0 (-5,0- 3,1)	0,635
3 meses	9,9 (4,9)	9,3 (5,0)	0,6 (-2,9 – 4,1)	0,723
6 meses	7,9 (4,4)	7,7 (3,9)	0,2 (-2,5 – 2,9)	0,899
12 meses	5,6 (4,0)	5,9 (3,2)	-0,4 (-2,6 – 1,8)	0,734
Dosis MMF(mg/día)				
Postrasplante	931,8 (226,1)	940,7 (233,6)	-8,9 (-159,6 – 141,9)	0,907
3 meses	700,0 (258,2)	833,1 (265,5)	-133,1 (-312,2 – 46,1)	0,143
6 meses	583,3 (176,8)	729,7 (289,7)	-146,4 (-345,2 – 52,4)	0,146
12 meses	571,4 (237,8)	705,2 (271,2)	-133,8 (-353,3 – 85,6)	0,226
Dosis Aza (mg/día)				
Postrasplante	125,0	107,5 (29,3)	-17,55	-
3 meses	87,5 (17,7)	101,3 (31,7)	-13,8 (-62,2 – 34,6)	0,558
6 meses	108,3 (14,4)	105,4 (29,7)	3,0 (-35,2 – 41,2)	0,870
12 meses	75,0 (25,8)	105,8 (23,2)	-30,8 (-70,7 – 9,1)	0,120
	SI	NO	OR (IC95%)	p-valor
Tipo de trasplante	N (%)	N (%)		
Bipulmonar	8 (12,5)	56 (87,5)	Ref.	1,000
Unipulmonar	5 (13,2)	33 (86,8)	0,943 (0,297-2,973)	
Complicaciones postrasplante				
Reingreso				
No	7 (12,5)	49 (87,5)	Ref.	0,935
Si	6 (13,0)	40 (90,0)	1,05 (0,3-3,2)	
Rechazo agudo				
No	8 (13,8)	50 (86,2)	Ref.	0,716
Si	5 (11,4)	39 (88,6)	0,80 (0,3-2,5)	
Bolus de corticoides				
No	9 (14,8)	52 (85,3)	Ref.	0,458
Si	4 (9,8)	37 (90,2)	0,62 (0,2-2,1)	
Complicaciones no rechazo				
No	6 (11,3)	47 (88,7)	Ref.	0,654
Si	87 (14,3)	42 (85,7)	1,26 (0,5-3,5)	
Insuficiencia renal postrasplante				
No	10 (11,9)	74 (88,1)	Ref.	0,582
Si	3 (16,7)	15 (83,3)	1,48 (0,4-6,0)	

Insuficiencia renal 6 meses				
No	8 (11,3)	63 (88,7)	Ref.	0,498
Si	5 (16,1)	26 (83,9)	1,51 (0,45 -5,1)	
Déficit vitamina D postrasplante				
No	2 (6,5)	29 (93,6)	Ref.	0,208
Si	11 (15,5)	60 (84,5)	2,66 (0,6-12,8)	
Déficit Vitamina D 6 meses				
No	6 (10,2)	53 (89,8)	Ref.	0,361
Si	7 (16,3)	36 (83,7)	1,72 (0,5-5,5)	

^aVariables cuantitativas descritas mediante Mediana (RIQ)-Test de hipótesis mediante U Mann-Whitney. DE: Desviación estándar; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; REA: Unidad de Reanimación; CsA: Ciclosporina A; FK506: Tacrólimus; MMF: Micofenolato mofetil; Aza: Azatioprina.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$); ** ($p < 0,001$); [†]Diferencias en el límite de significación ($p < 0,10$).

No se encontraron diferencias significativas respecto a los valores medios de los parámetros bioquímicos y marcadores de remodelado óseo entre ambos grupos ([Tabla 27](#)).

Tabla 27: Análisis de las diferencias existentes entre los sujetos con fractura y sin fractura postrasplante respecto a los parámetros bioquímicos y marcadores de remodelado óseo.

VARIABLES	FRACTURA		p-valor
	SI	NO	
	Media (DE)	Media (DE)	
Parámetros bioquímicos			
Creatinina			
Pre-trasplante	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,312
Postrasplante	0,9 (0,5)	0,9 (0,3)	0,823
6 meses	1,6 (0,8)	1,3 (0,5)	0,238
12 meses	1,5 (0,7)	1,4 (0,5)	0,399
Aclaramiento creatinina			
Pre-trasplante	95,9 (39,2)	94,3 (32,0)	0,895
Postrasplante	50,0 (22,3)	81,3 (39,3)	0,125
6 meses	50,0 (23,6)	69,4 (55,3)	0,367
12 meses	69,4 (36,3)	61,2 (26,0)	0,419
Albumina			
Pre-trasplante	4,6 (0,4)	4,4 (0,4)	0,117
Postrasplante	3,7 (0,3)	4,1 (0,8)	0,164
6 meses	4,1 (0,3)	4,2 (0,4)	0,593
12 meses	4,3 (0,3)	4,4 (0,3)	0,805
Fosforo			
Pre-trasplante	3,2 (0,7)	3,4 (0,5)	0,356
Postrasplante	2,5 (1,1)	3,1 (1,1)	0,093+
6 meses	3,9 (0,6)	3,7 (1,1)	0,439

12 meses	3,7 (0,4)	3,5 (0,6)	0,250
<i>Calcio sérico</i>			
Pre-trasplante	9,6 (0,6)	9,6 (0,6)	0,964
Postrasplante	9,0 (0,6)	9,2 (1,0)	0,504
6 meses	9,4 (0,4)	9,4 (0,8)	0,828
12 meses	9,6 (0,3)	9,6 (0,4)	0,766
<i>Calciuria 24h^a</i>			
Pre-trasplante	110,7 (166,5)	110,5 (130,0)	0,766
Postrasplante	103,9 (102,3)	142,1 (144,7)	0,222
6 meses	65,0 (97,0)	103,4 (107,2)	0,252
12 meses	77,4 (83,0)	85,9 (96,6)	0,613
<i>PTH^a</i>			
Pre-trasplante	66,9 (59,0)	48,6 (40,8)	0,510
Postrasplante	47,7 (39,0)	52,9 (39,9)	0,996
6 meses	54,7 (48,7)	55,5 (392,0)	0,758
12 meses	48,1 (31,8)	59,6 (39,5)	0,238
<i>Vitamina D^a</i>			
Pre-trasplante	13,4 (17,1)	21,5 (14,9)	0,467
Postrasplante	18,5 (8,4)	22,5 (15,4)	0,100+
6 meses	28,1 (8,1)	31,7 (18,4)	0,396
12 meses	25,6 (8,1)	25,0 (16,0)	0,516
Marcadores de remodelado			
<i>FAO^a</i>			
Pre-trasplante	15,3 (8,4)	17,7 (14,2)	0,361
Postrasplante	20,5 (17,7)	20,3 (17,3)	0,623
6 meses	21,3 (20,4)	14,7 (9,3)	0,081+
12 meses	21,6 (29,6)	13,9 (10,3)	0,055+
<i>Osteocalcina^a</i>			
Pre-trasplante	12,2 (7,1)	17,2 (12,7)	0,707
Postrasplante	6,6 (3,1)	5,2 (4,0)	0,257
6 meses	9,3 (5,7)	9,6 (10,2)	0,944
12 meses	13,9 (8,9)	11,0 (9,0)	0,216
<i>B-CTX^a</i>			
Pre-trasplante	0,4 (0,2)	0,4 (0,3)	0,830
Postrasplante	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,819
6 meses	0,2 (0,2)	0,1 (0,2)	0,684
12 meses	0,1 (0,3)	0,2 (0,2)	0,560

^aVariables descritas mediante Mediana (RIQ)-Test de hipótesis mediante U Mann-Whitney. DE: Desviación estándar; FAO: Fosfatasa Alcalina Osea; PTH: Hormona paratiroidea; β -CTX: β -CrossLaps.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$); ** ($p<0,001$); †Diferencias en el límite de significación ($p<0,10$).

Ambos grupos fueron también comparables en el tratamiento instaurado para la osteoporosis tanto en el periodo pre-trasplante como en el pos-trasplante ([Figura 33](#)), únicamente en periodo postoperatorio inmediato, hubo un mayor porcentaje de fracturas entre aquellos pacientes que sólo recibían

calcio + vitamina D (27,3%; n=3) frente a aquellos que recibieron calcio+vitamina D+ calcifediol (17,65%; n=3), calcio+vitamina D+ BFF (15,22%; n=7) y calcio+vitamina D+ calcifediol + BFF (0,0%; n=0), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

No se encontraron diferencias en el riesgo de fracturas en función del tratamiento en las distintas etapas del estudio, tomando como referencia el tratamiento con calcio y vitamina D, en la [tabla 28](#) se describen las OR de fractura y su significación.

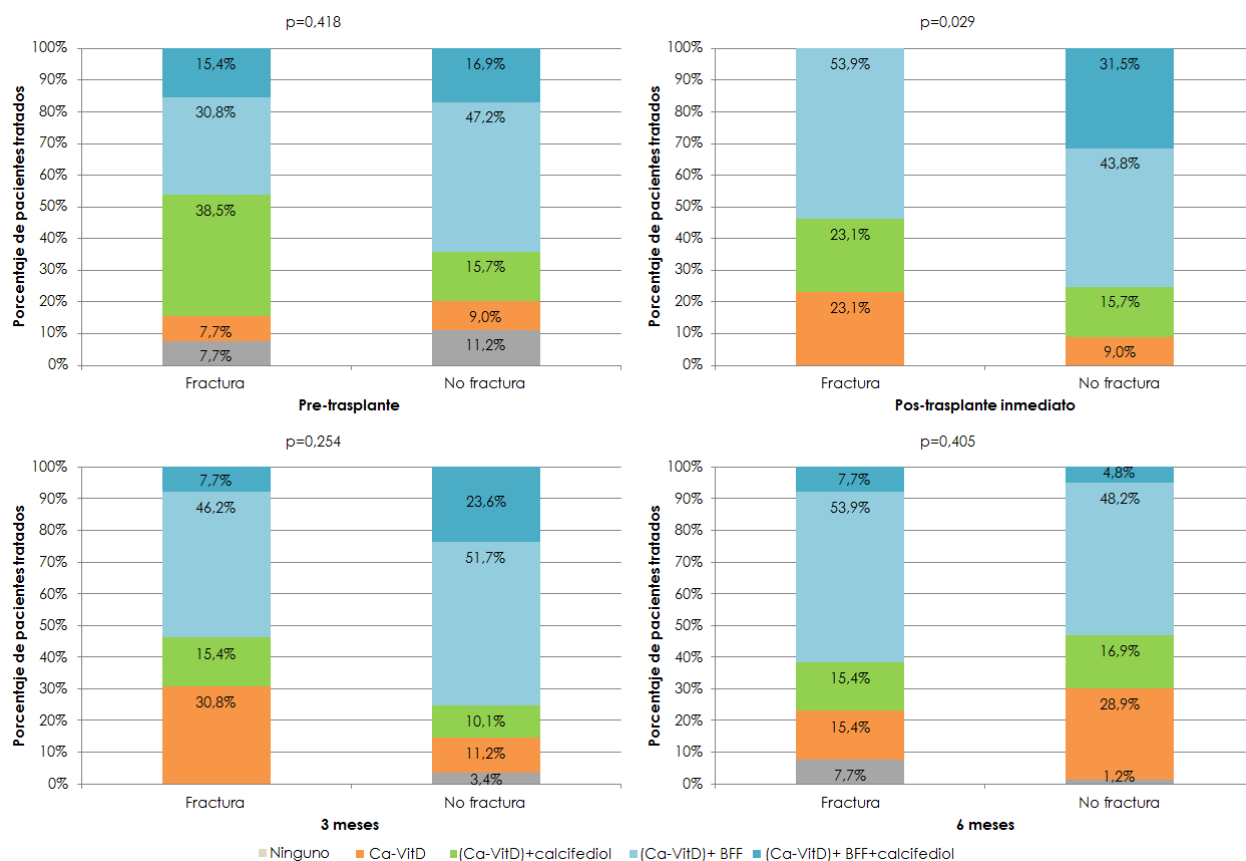


Figura 33: Tratamiento recibido en cada etapa del estudio en los pacientes con y sin fractura. (BFF: Bifosfonatos).

Tabla 28: Evaluación del riesgo de fractura en función del tratamiento prescrito en cada etapa de seguimiento.

TRATAMIENTO	FRACTURA		OR (IC95%)	p-valor
	SI n(%)	NO n(%)		
Pre-trasplante				
Ninguno	1 (9,1)	10 (90,9)	0,80 (0,04-14,9)	0,881
Calcio + vitamina D	1 (11,1)	8 (88,9)	Ref.	-
Calcio + vitamina D + calcifediol	5 (26,3)	14 (73,7)	2,86 (0,28-29,0)	0,374
Calcio + vitamina D + BFF	4 (8,7)	42 (91,3)	0,76 (0,08-7,7)	0,818
Calcio + vitamina D + calcifediol+ BFF	2 (11,8)	15 (88,2)	1,07 (0,1-13,7)	0,960
Pos-trasplante				
Ninguno	-	-	-	-
Calcio + vitamina D	3 (27,3)	8 (72,7)	Ref.	-
Calcio + vitamina D + calcifediol	7 (15,2)	14 (82,4)	0,57 (0,1-3,5)	0,547
Calcio + vitamina D + BFF	7 (15,2)	39 (84,8)	0,48 (0,1-2,3)	0,350
Calcio + vitamina D + calcifediol+ BFF	0 (0,00)	28 (100,0)	-	-
3 meses				
Ninguno	0 (0,0)	3 (100,0)	-	-
Calcio + vitamina D	4 (28,6)	10 (71,4)	Ref.	-
Calcio + vitamina D + calcifediol	2 (18,2)	9 (81,8)	0,56 (0,1-3,80)	0,549
Calcio + vitamina D + BFF	6 (11,5)	46 (88,5)	0,33 (0,1-1,4)	0,127
Calcio + vitamina D + calcifediol+ BFF	1 (4,6)	21 (95,5)	0,12 (0,0-1,2)	0,072+
6 meses				
Ninguno	1 (50,0)	1 (50,0)	12,0 (0,5-273,0)	0,119
Calcio + vitamina D	2 (7,7)	24 (92,3)	Ref.	-
Calcio + vitamina D + calcifediol	2 (12,5)	14 (87,5)	1,71 (0,2-13,6)	0,609
Calcio + vitamina D + BFF	7 (14,9)	40 (85,1)	2,1 (0,4-10,9)	0,378
Calcio + vitamina D + calcifediol+ BFF	1 (20,0)	4 (80,0)	3 (0,2-41,4)	0,412
12 meses				
Ninguno	0 (0,0)	3 (100,0)	-	-
Calcio + vitamina D	4 (20,0)	16 (80,0)	Ref.	-
Calcio + vitamina D + calcifediol	1 (11,1)	8 (88,89)	0,5 (0,0-5,2)	0,563
Calcio + vitamina D + BFF	7 (14,9)	40 (85,11)	0,70 (0,2-2,7)	0,607
Calcio + vitamina D + calcifediol+ BFF	1 (10,0)	9 (90,0)	0,44 (0,0-4,6)	0,497

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; BFF: Bifosfonatos.

En relación al uso de ácido zoledrónico no se encontraron diferencias en el número de dosis administradas entre los sujetos con fractura y sin fractura, salvo en el momento postoperatorio inmediato con una menor proporción de pacientes que recibieron tratamiento con bifosfonatos entre los sujetos con fracturas ($p=0,052$) ([Figura 34](#)).

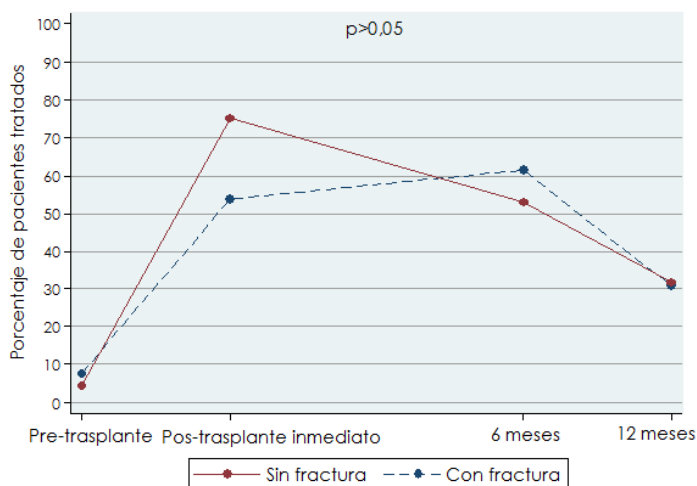


Figura 34: Prevalencia en el uso de ácido zoledrónico en función de la presencia o no de fracturas a lo largo del periodo de estudio.

Al evaluar el valor T-score y la DMO a nivel lumbar y femoral y su relación con la presencia de fracturas, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ([Tabla 29](#)).

Tabla 29: Comparación de valores DMO, T-score y Z-score lumbar y femoral entre sujetos con fractura y sin fractura, y evolución intragrupo

Valores DXA	FRACTURA		Diff. medias (IC95%)	p-valor
	SI Media (DE)	NO Media (DE)		
DMO lumbar				
Basal	0,810 (0,2)	0,875 (0,1)	0,065 (-0,025 – 0,155)	0,155
3 meses	0,831 (0,2)	0,882 (0,1)	0,050 (-0,031- 0,132)	0,223
12 meses	0,798 (0,2)	0,903 (0,1)	0,104 (0,015 – 0,195)	0,023*
DMO femoral				
Basal	0,706 (0,1)	0,794 (0,1)	0,088 (0,002-0,174)	0,044*
3 meses	0,708 (0,2)	0,803 (0,1)	0,095 (0,012-0,178)	0,024*
12 meses	0,676 (0,1)	0,821 (0,1)	0,145 (0,071-0,219)	<0,001**
T-score lumbar				
Basal	-2,4 (1,5)	-1,7 (1,4)	0,69 (-0,2-1,5)	0,107+
3 meses	-2,2 (1,5)	-1,7 (1,2)	0,51 (-0,2 – 1,3)	0,177
12 meses	-2,5 (1,4)	-1,5 (1,2)	0,96 (0,1-1,8)	0,022*
T-score femoral				
Basal	-2,0 (0,9)	-1,4 (1,0)	0,57 (-0,0 - 1,2)	0,068+
3 meses	-2,1 (1,2)	-1,4 (1,0)	0,67 (0,1 – 1,3)	0,030*
12 meses	-2,3 (1,1)	-1,3 (0,8)	0,98 (0,4-1,5)	<0,001**
Z-score lumbar				
Basal	-1,6 (1,5)	-1,2 (1,4)	0,04 (-0,5 – 1,3)	0,346
3 meses	-1,1 (1,05)	-1,0 (1,3)	0,14 (-0,6 – 0,9)	0,723
12 meses	-1,2 (1,6)	-1,0 (2,1)	0,3 (-1,1 - 1,6)	0,674

Z-score femoral				
Basal	-1,4 (0,9)	-0,9 (0,9)	0,45 (-0,2 – 1,0)	0,142
3 meses	-1,3 (1,1)	-0,8 (0,9)	0,5 (-0,0-1,0)	0,062†
12 meses	-1,4 (1,1)	-0,8 (0,7)	0,69 (0,2 – 1,2)	0,010*

DE: Desviación estándar; IC: Intervalo de confianza; DXA: Absorciometría radiológica de doble energía; DMO Densidad Mineral Ósea.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$); ** ($p<0,001$); †Diferencias en el límite de significación ($p<0,10$).

En la [figura 35](#) se muestra la evolución de T-score durante el estudio en función de la incidencia de fracturas.

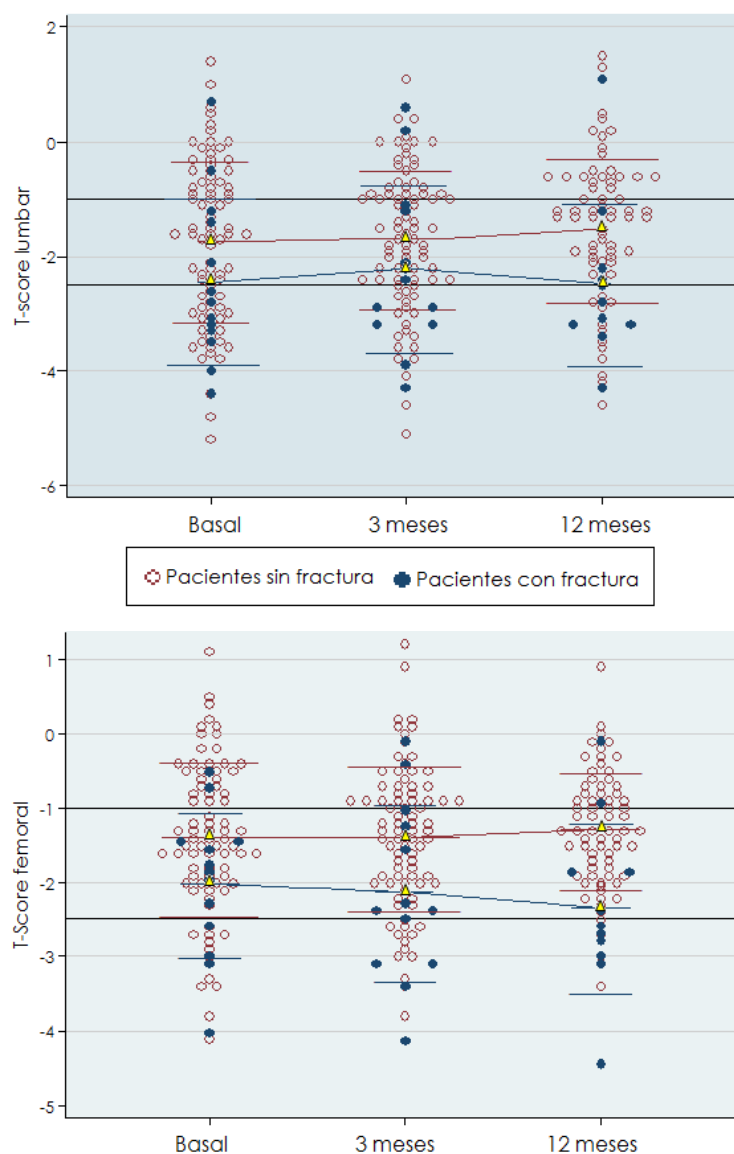


Figura 35: Distribución de los pacientes de acuerdo a su T-score a nivel lumbar y femoral a lo largo de los tres momentos de seguimiento. Líneas horizontales en valores -1 y -2,5 corresponden a los puntos de corte para osteopenia y osteoporosis. El triángulo amarillo representa la media de cada distribución conectada.

Al evaluar el cambio de la DMO a nivel lumbar y femoral y su relación con la presencia de fracturas, se encontraron diferencias intragrupo, ocurriendo incremento de sus valores a los 12 meses tanto en los sujetos con fractura como sin fractura [cambio DMO lumbar 12 meses: Sin fractura= 3,6% (IC95%: 1,79-5,41); $P<0,001$), con fractura=3,1% (IC95%: -1,2 - 7,5; $p=0,152$); [cambio DMO femoral 12 meses: Sin fractura= 5,3% (IC95%: 2,1-8,6); $P=0,002$), con fractura=2,0% (IC95%: -5,5 – 9,4; $p=0,601$)] ([Figura 36](#)).

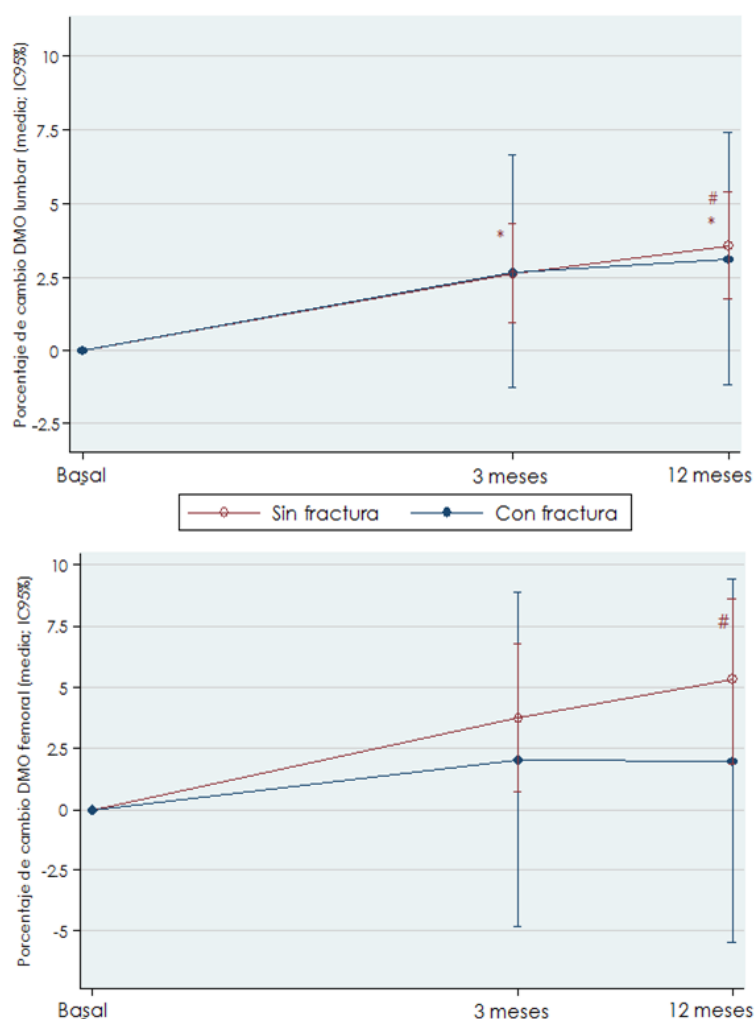


Figura 36: Porcentaje de cambio de la DMO lumbar y femoral (media; IC95%) en pacientes con y sin fractura a lo largo del periodo de seguimiento.

***Diferencias estadísticamente significativas respecto a la previa ($p<0,05$);**

#Diferencias estadísticamente significativas entre valores a los 12 meses y basales ($p<0,05$).

Entre ambos grupos también se encontraron diferencias en las distintas mediciones de seguimiento tanto a nivel lumbar como femoral, especialmente en la medición de los 12 meses [DMO lumbar: Sin fractura vs Con fractura=0,5%

(IC95%: -6,6 -7,5; $p=1,000$)); [DMO femoral: Sin fractura vs Con fractura=3,4% (IC95%: -8,9 -15,6; $p=1,000$)] aunque estas diferencias no fueron significativas.

2) Análisis multivariable de la asociación los distintos factores de pre y pos-trasplante con la incidencia de fracturas.

Se hizo una preselección de variables que presentaban diferencias con un p-valor $p<0,10$ entre el grupo con fractura y sin fractura, y factores de riesgo conocidos incluyendo edad, Z-score lumbar y femoral basal, consumo de tabaco y hábito enólico previo, fractura prevalente pre-trasplante, niveles de vitamina D en el postrasplante inmediato e infusión de BFF.

Se obtuvieron los coeficientes de cada uno de los factores de forma individual, y tras la utilización del método *backward stepwise*, se obtuvo un modelo predictivo en el que la presencia de fractura prevalente pre-trasplante, la edad y el tratamiento con ácido zoledrónico constituían los tres factores predictores independientes de fractura, con un coeficiente de variación de $R^2=36,7\%$.

Se construyó un modelo complementario ajustado por la enfermedad basal ($R^2=35,3\%$) ([Tabla 30](#)), optando por el modelo inicial, más parsimonioso y con una bondad de ajuste (R^2) superior, que explicaba entre el 24,9-45,3% de la incertidumbre de los datos. La curva ROC del modelo permitió comprobar la capacidad predictiva del mismo $AUC=0,909$ (IC95%:0,84-0,96) ([Figura 37](#)).

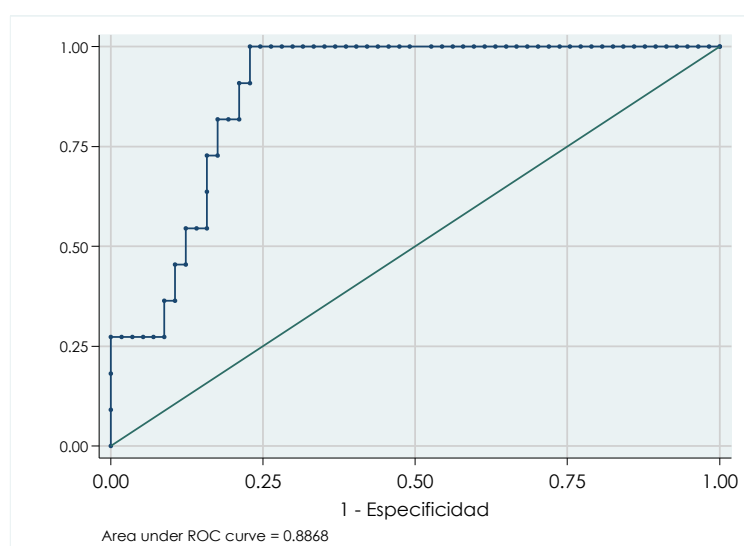


Figura 37: Estimación del área bajo la curva ROC del modelo estimado.

Tabla 30: Regresión logística multivariable para estimación de modelo predictivo del riesgo de fracturas.

Variable	Variables individuales			Modelo máximo			Modelo 1			Modelo 2		
	OR	IC95%	P valor	OR	IC95%	P valor	OR	IC95%	P valor	OR	IC95%	P valor
Edad	1,11	1,01-1,22	0,033	1,51	0,95-2,43	0,084	1,17	1,00-1,38	0,052	1,15	0,95-1,39	0,144
Z-score Lumbar	0,80	0,51-1,27	0,344	1,23	0,14-10,60	0,851						
Z-score Femoral	0,58	0,28-1,20	0,144	0,03	0,00-3,30	0,144						
Paq/año	1,01	0,99-1,03	0,191	0,99	0,95-1,03	0,709						
Hábito enólico	3,65	1,03-12,92	0,044	0,14	0,00-8,15	0,343						
Fractura previa	15,16	3,01-76,25	0,001	29,9	0,75-1135,20	0,071	11,30	1,91-66,88	0,008	13,31	2,04-86,9	0,007
Bifosfonatos	0,32	0,095-1,05	0,061	0,01	0,00-1,25	0,060	0,16	0,03-0,87	0,034	0,16	0,03-0,97	0,046
Vitamina D	0,95	0,89-1,01	0,107	0,81	0,62-1,06	0,118						

Modelo 1: Modelo predictivo obtenido por método backward stepwise. (Criterio inclusión $p < 0,05$; criterio exclusión $p \geq 0,010$).

Modelo 2: Ajuste por enfermedad pulmonar basal.

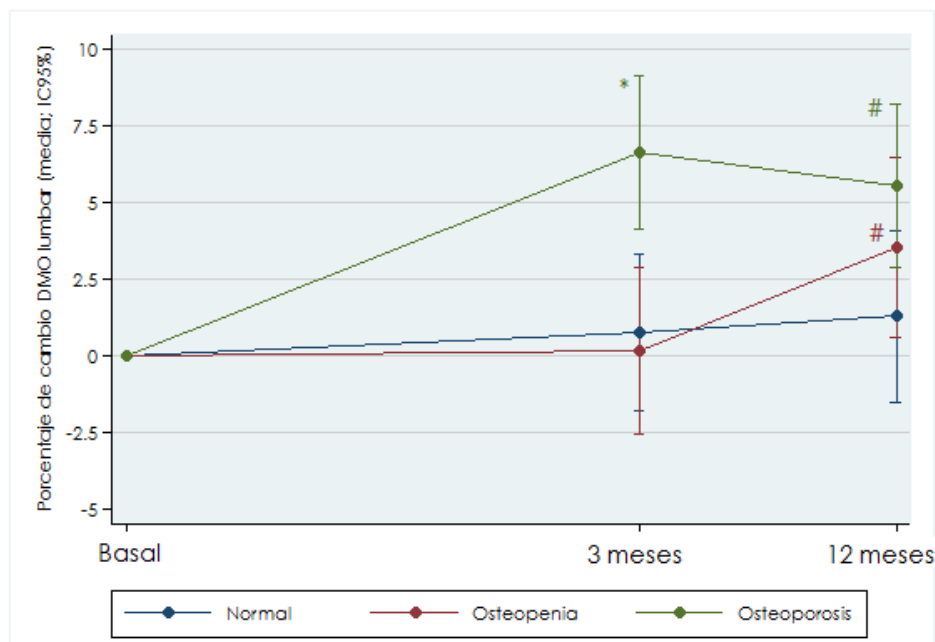
No obstante, al comprobar la validez del modelo mediante estimación de la fiabilidad interna se obtuvo una bondad de ajuste predicha de 0,235, indicando una pérdida de predicción del modelo al aplicarlo a muestras externas del 13,2%, superior a los valores aceptables del 10%.

3) Asociación de los factores pre y pos-trasplante y el cambio de la DMO.

Para poder evaluar los posibles factores relacionados con el cambio de la DMO a lo largo del periodo postrasplante se evaluó la asociación entre el porcentaje de cambio y factores pre y postrasplante.

Se observó que los sujetos que se encontraban en rangos de osteoporosis lumbar al inicio del estudio, presentaron incrementos significativos en la DMO lumbar respecto a aquellos sujetos en rango de osteopenia y valores normales.

Por otro lado, a nivel femoral los sujetos en rango normal al inicio del estudio presentaron incrementos significativos a los 3 meses, en los sujetos en rango de osteoporosis este cambio significativo se observó tanto a los tres meses como al final del seguimiento, mientras que en los sujetos con osteopenia se observó un incremento en el límite de la significación a final del seguimiento ($p=0,085$) ([Figura 38](#)).



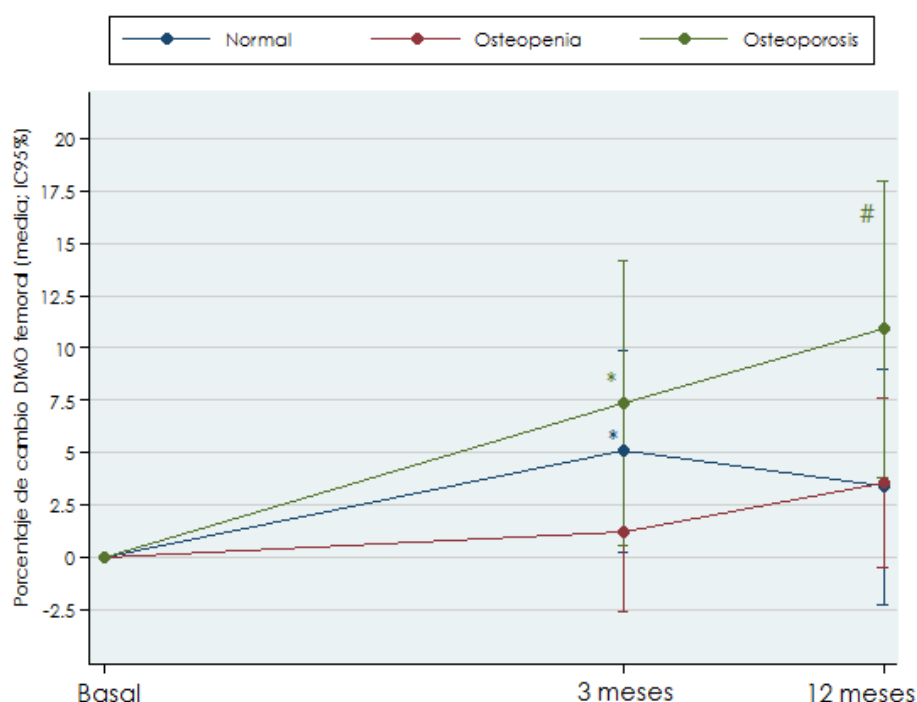


Figura 38: Porcentaje de cambio de la DMO lumbar y femoral en función de la DMO basal según la clasificación de la OMS (Normal; Osteopenia; Osteoporosis).

*Diferencias estadísticamente significativas respecto a la previa ($p < 0,05$);

#Diferencias estadísticamente significativas entre valores a los 12 meses y basales ($p < 0,05$).

Se observó una asociación entre la DMO basal en relación al porcentaje de cambio, tanto a nivel lumbar como femoral, encontrándose diferencias significativas en el cambio de la DMO tanto inter como intragrupo en diversos factores pre-trasplante ([Tabla 31](#)).

Tabla 31: Porcentaje de cambio de la DMO a lo largo del estudio en función de los factores pre-trasplante.

	PORCENTAJE CAMBIO DMO LUMBAR			PORCENTAJE CAMBIO DMO FEMORAL		
	3 meses	12 mese	p-valor	3 meses	12 meses	p-valor
DMO basal						
Normal	0,75	1,28	<0,001	5,06	3,38	0,144
Osteopenia	0,18	3,53 [†]		1,22	3,55	
Osteoporosis	6,65**	5,54*		7,39 [†]	10,90*	
Sexo						
Hombre	1,9 [†]	3,67*	0,037	1,07	2,72	0,093
Mujer	3,36*	3,35*		5,16 [†]	6,26*	
Edad						
< 50 años	3,73*	2,13	0,037	1,36	4,65	0,480
≥ 50 años	2,33*	3,9**		4,04	4,83	
IMC						
Desnutrición (<19 kg/m2)	2,22	3,79	0,265	-2,31	0,83	0,011
Normopeso (19-24,5 kg/m2)	3,14*	3,01*		-0,5	3,45	
Sobrepeso/Obesidad (≥25 kg/m2)	2,48*	3,65*		8,6 [†]	6,56	

Enfermedad respiratoria						
Obstructiva	3,47*	5,72**	0,141	3,42	6,75*	0,830
Restrictiva	1,37	1,9		5,12	3,61	
Supurativa	-0,12	0,26		-0,33	6,87	
Vascular	4,13*	1,37		2,24	2,04	
Otras	5,74	4,86		-0,32	0,68	
NYHA						
II	4,51*	2,44	0,125	-0,69	0,87	0,012
III	2,24*	3,06*		8,78	7,66	
IV	2,62	5,79*		-2,58	0,9	
Grado disnea						
Grado 2	0,11	1,2	0,017	6,68	1,98	0,059
Grado 3	3,49*	5,17**		5,5	6,42†	
Grado 4	3,45*	1,6*		-2,74	2,61	
GC sistémicos						
No	3,07*	4,10*	0,032	4,25†	4,82†	0,246
Si	1,67	2,3		1,86	4,75	
Esteroides inhalados						
No	2,36*	2,28†	0,033	3,5	1,79	0,125
Si	2,89*	4,36**		3,44	6,78*	
Oxigenoterapia domiciliaria						
No	4,52*	1,8	0,010	9,24-	6,08†	0,015
Si	1,79†	4,28**		0,84	4,27	
Hábitos tóxicos						
Tabaco						
No	2,62	-1,02	0,048	3,82	1,45	0,213
Si	2,67*	4,52**		3,35	5,52†	
Hábito enólico						
No	2,45*	3,6*	0,055	3,92†	4,75*	0,269
Si	3,45†	3,31†		1,91	4,96	
Otras enfermedades y situaciones patológicas						
Menopausia precoz						
No	2,75*	3,55*	0,057	3,2	4,81	0,26
Si	1,42	3,41		6,83	4,68	
Diabetes						
No	2,64*	3,20*	0,031	2,22	4,66*	0,020
Si	2,85	7,27*		14,73*	6,31	
Artritis reumatoide						
No	2,63*	3,29**	0,018	3,37†	4,77*	0,284
Si	3,74	12,2*		7,23	5,84	
Enfermedad hepática						
No	2,75*	3,46*	0,047	3,52†	4,74*	0,295
Si	0,07	6,29		2,16	6,69	
Gastrectomía						
No	2,67*	3,25*	0,011	3,64†	4,91*	0,254
Si	2,35	13,78**		-0,81	1,14	
Hipotiroidismo						
No	2,75*	3,48*	0,055	3,58†	5,14*	0,228
Si	1,21	4,39		2,15	-0,61	
Síndrome de Cushing						
No	2,66*	3,54*	0,061	2,96	4,32*	0,001
Si	2,22	3,47		43,37*	20,63*	
Otros antecedentes de riesgo						

Antecedentes fractura						
No	2,88*	3,48*	0,057	4,72*	6,02*	0,120
Si	2,18	3,62*		0,87	2,84	
Fracturas osteoporóticas prevalentes						
No	2,63†	3,71*	0,125	6,21*	7,77*	0,012
Si	2,28	2,41		-0,03	1,37	
Ingreso prolongado						
No	1,36	2,56†	0,003	4,60†	4,83†	0,188
Si	5,18*	5,30*		0,99	4,74	
Ejercicio en juventud						
No	2,33*	3,38*	0,035	2,82	4,00†	0,076
Si	4,88*	4,80†		8,02†	11,76*	
Actividad fuera de casa						
No	4,22*	3,66*	0,018	-1,5	3,62	0,008
Si	1,46	3,42*		6,96*	5,79*	
Tratamiento antirresortivo						
No	3,55*	5,35**	0,000	5,82*	5,77*	0,037
Si	1,02	-0,18		-0,66	2,9	

DMO: Densidad Mineral Ósea; IMC: Índice de Masa Corporal; NYHA: New York Heart Association; GC: Glucocorticoides.

* Diferencias estadísticamente significativas intragrupo ($p < 0,05$); ** ($p < 0,001$); †Diferencias en el límite de significación ($p < 0,10$).

No se encontró correlación entre el porcentaje de cambio tanto a los 3 meses como a los 12 meses con los factores pre y postrasplante, con excepción del VEF1% basal que presentaba una correlación leve negativa con el porcentaje de cambio de DMO lumbar a los 3 meses y el IMC que se correlacionaba directamente con el porcentaje de cambio de la DMO femoral a los 3 meses ([Tabla 32](#)).

Tabla 32: Coeficientes de correlación entre el porcentaje de cambio y factores pre y postrasplante.

	PORCENTAJE CAMBIO LUMBAR		PORCENTAJE CAMBIO FEMORAL	
	3 MESES	12 MESES	3 MESES	12 MESES
Factores pre-traspante				
Edad (años)^a	0,05	-0,21†	0,06	-0,10
Consumo tabaco (paq/año)^a	0,19	-0,16	-0,09	-0,04
Tiempo diagnóstico (años)^a	0,06	0,08	-0,04	0,10
Tiempo espera (días)^a	0,08	0,09	0,02	0,02
VEF1% basal^a	-0,22*	-0,21	-0,06	-0,22
IMC (kg/m²)	-0,05	0,00	0,31*	0,06
Dosis GCS(mg/día)	0,01	-0,14	-0,20	-0,26
Dosis GCI (µg/día)	-0,11	0,02	-0,03	0,045
6MWT (metros)	-0,00	-0,14	0,02	-0,01

Factores postrasplante				
Tiempo VM (días) ^a	-0,15	0,03	-0,02	0,068
Tiempo REA (días) ^a	-0,16	-0,10	-0,15	-0,06
Tiempo hospital (días) ^a	-0,14	-0,17	-0,17	-0,05
N reingresos	0,17	0,22	0,15	0,26 [†]
N rechazo agudo ^a	0,25	0,25	0,19	0,26
N bolus por rechazo ^a	0,31 [†]	0,10	0,27	0,184
VEF1% 3 meses ^a	0,13	0,20	-0,01	-0,08
VEF1% 6 meses ^a		0,11		0,03
VEF1% 12 meses ^a		-0,17		-0,04

^aCoeficiente de correlación de Spearman. VEF1: Volumen Espiratorio Forzado en primer minuto; IMC: Índice de Masa Corporal; GCS: Dosis glucocorticoides sistémicos; GCI: Glucocorticoides inhalados; 6MWT: Test de 6 minutos Marcha; VM: Ventilación mecánica; REA: Unidad de Reanimación.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en relación a la DMO femoral entre grupos a lo largo del seguimiento, salvo en la administración de ácido zoledrónico a lo largo del estudio; sin embargo, a nivel lumbar se encontraron diferencias en función de la presencia de complicaciones postrasplante, rechazo agudo, reingresos o necesidad de cambio de inmunosupresión. Así como en la administración de ácido zoledrónico en el momento del trasplante y a lo largo de todo el estudio ([Tabla 33](#)).

Tabla 33: Factores postrasplante asociados al porcentaje de cambio de la DMO a lo largo del estudio.

	PORCENTAJE CAMBIO DMO LUMBAR			PORCENTAJE CAMBIO DMO FEMORAL		
	3 meses	12 mese	p-valor	3 meses	12 meses	p-valor
Evolución postrasplante						
Complicaciones postrasplante						
No	5,79	6,86	0,022	7,25	7,54	0,246
Si	2,38	3,29		3,22	4,67	
Rechazo agudo						
No	3,71*	3,33*	0,024	3,48	4,24	0,289
Si	1,3	3,75*		3,46	5,36	
Tratamiento con bolus						
No	0,87	-1,68	0,518	5,36	5,61	0,235
Si	1,34	4,07		3,28	5,35	
Reingreso						
No	-2,23	0,53	0,001	4,79†	5,04	0,234
Si	4,08*	4,08*		2,6	4,57*	
Cambio inmunosupresión						
No	0,911	3,48*	0,005	4,38	5,43†	0,245
Si	4,82*	3,58*		2,41	4,2	

Tratamiento antirresortivo						
Bifosfonatos orales basales						
No	3,00†	1,45	0,161	4,42	3,67	0,161
Si	2,45	4,49*		2,93	6,37*	
Ácido zoledrónico postrasplante						
Si	1,72	3,95*	0,011	3,17	6,06†	0,181
No	5,18*	2,02		4,3	3,53	
Ácido zoledrónico en seguimiento						
Si	1,36	3,36*	0,004	1,58	5,46*	0,011
No precisa	8,27*	4,45†		11,65*	5,95	

DMO: Densidad Mineral Ósea; IMC: Índice de Masa Corporal; NYHA: New York Heart Association; GC: Glucocorticoides.

* Diferencias estadísticamente significativas intragrupo ($p < 0,05$); ** ($p < 0,001$); [†]Diferencias en el límite de significación ($p < 0,10$).

G. Evolución de los marcadores de remodelado óseo.

La [tabla 34](#) describe los coeficientes de correlación entre los distintos parámetros bioquímicos al inicio del estudio. Se observó una correlación significativa entre los valores de vitamina D y los valores de β -CTX [$r = -0,473$ (IC95%: -0,689- -0,181); $p = 0,003$], los niveles de osteocalcina con la calciuria de 24h [$r = -0,420$ (IC95%: -0,631- -0,151); $p = 0,003$], la vitamina D [$r = -0,337$ (IC95%: -0,521- -0,124); $p = 0,003$] y los niveles de FAO [$r = 0,600$ (IC95%: 0,421- 0,733); $p < 0,001$]; esta última a su vez presentó una correlación positiva con los niveles de calcio sérico [$r = 0,324$ (IC95%: 0,095- 0,521); $p = 0,007$].

Se encontró una correlación positiva entre la PTH y la creatinina [$r = 0,421$ (IC95%: 0,345- 0,491); $p < 0,001$], y una correlación negativa con el aclaramiento de creatinina [$r = -0,0394$ (IC95%: -0,482- -0,297); $p < 0,001$], y los valores de PTH en sangre y los niveles de vitamina D [$r = -0,339$ (IC95%: -0,416- -0,257); $p < 0,001$].

Tabla 34: Correlación entre parámetros bioquímicos en la evaluación basal.

	Cr	Alb	PO ₄	Ca	ClCr	Cal.24h	FAO	PTH	VitD	Osteoc.
Cr	1									
Alb	0,225*	1								
PO ₄	-0,198	-0,062	1							
Calcio	0,225*	0,534**	-0,145	1						
ClCr	-0,469**	0,089	0,171	0,033	1					
Cal.24h	0,01	-0,317*	0,179	-0,134	0,288†	1				
FAO	-0,056	0,178	0,105	0,324**	0,056	-0,17	1			
PTH	0,421**	0,139	-0,243*	-0,079	-0,394**	-0,146	0,105	1		
VitD D	-0,151	-0,031	0,041	0,137	0,181	0,208	-1,224	-0,339**	1	
Osteocal.	-0,035	0,076	0,126	0,062†	-0,01	-0,420**	0,599**	0,216†	-0,338**	1
β-CTX	-0,272	-0,124	0,275	-0,222	0,13	-0,051	-0,073	-0,076	-0,473**	0,154

Cr: Creatinina; Alb: Albúmina; PO₄: Fósforo; Ca: Calcio; ClCr: Aclaramiento de creatinina; FAO: Fosfatasa Alcalina Osea; PTH: Hormona paratiroidea; Osteocal. Osteocalcina; β-CTX: β-CrossLaps.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$); ** ($p < 0,001$); †Diferencias en el límite de significación ($p < 0,10$)

En la [tabla 35](#) se describe la evolución de los parámetros bioquímicos a lo largo del seguimiento, observándose diferencias significativas especialmente entre el post-operatorio inmediato y la revisión a los 6 meses. Con aumento en los valores de creatinina, albúmina, fósforo, PTH, vitamina D y osteocalcina, y descensos en la FAO, aclaramiento de creatinina, calciuria en orina de 24h y β-CrossLaps.

Entre las mediciones basales y la revisión tras el trasplante inmediato se observó un descenso significativo de la osteocalcina, la albúmina y el calcio sérico. Entre los 6 meses y los 12 meses se produjeron cambios de forma significativa con aumentos del aclaramiento de creatinina y la osteocalcina, y descenso de los β-CrossLaps.

Los valores medios se encontraban en casi todos los parámetros dentro de los rangos normales, salvo la creatinina, el aclaramiento de creatinina y la calciuria de 24h con valores alterados en los 6 y 12 meses, y los valores de osteocalcina con valores por debajo del límite inferior durante el periodo postoperatorio inmediato.

Tabla 35: Evolución temporal de los parámetros bioquímicos.

	BASAL	POST	6M	12M
Parámetros bioquímicos				
Creatinina (mg/dl)	0,85 (0,3)	0,89 (0,5)†#	1,18 (0,5)***	1,32 (0,6)#
Albúmina (g/dl)	4,50 (0,5)	4,00 (0,7)***	4,27 (0,6)*#	4,40 (0,4)
Fósforo (mg/dl)	3,30 (0,7)	2,90 (1,1)*#	3,60 (0,9)***	3,50 (0,7)#
Calcio sérico (mg/dl)	9,60 (0,7)	9,35 (0,9)***	9,50 (0,7)*#	9,6 (0,5)†
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	91,10 (33,3)	75,7 (58,4)	55,10 (46)*#	61,2 (33,5)*#
Calciuria en 24h (mg/ml) ^a	110,65 (131,0)	136 (130,0)†	87,75 (104,0)*	85,1 (95,5)
Vitamina D (ng/ml) ^a	20,00 (16)	21,25 (15,1)	30,00 (18,3)***	25,40 (12,6)†#
PTH (pg/ml) ^a	49,10 (41,6)	51,95 (39,6)	55,50 (40,0)*	56,10 (35,8)
Marcadores de remodelado óseo				
FAO (UI/l) ^a	17,40 (13,9)	20,5 (17,7)	15,40 (10,8)**	14,65 (10,9)
Osteocalcina (ng/ml) ^a	16,52 (12,4)	5,34 (4)***	9,44 (8,9)***	11,57 (8,6)***
β-CTX (ng/ml) ^a	0,36 (0,3)	0,18 (0,3)	0,14 (0,2)***	0,14 (0,2)*#

^aVariables descritas mediante Mediana (RIQ). FAO: Fosfatasa Alcalina Osea; PTH: Hormona paratiroidea; β-CTX: β-CrossLaps.

Comparaciones entre valor último y el previo.* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$);

**($p < 0,001$); †Diferencias en el límite de significación ($p < 0,10$).

#Diferencias estadísticamente significativas respecto al basal ($p < 0,05$).

Niveles normales:

Creatinina (0,5-0,9 mg/dl)

Fósforo (2,3-5,0 mg/dl)

ClCr (71-151 ml/min)

PTH (10,0-55,0 pg/ml)

FAO (15,0-40,0 UI/l)

β-CTX (0,01-0,70 ng/ml)

Albumina (3,5-5,0 g/dl)

Calcio sérico (8,4-10,2 mg/l)

Calciuria 24h (150-300 mg/día)

VitD (15,0-55,0 ng/ml)

Osteocalcina (8,0-48,0 ng/ml)

En relación a los marcadores de remodelado óseo, se observó un incremento significativo de la osteocalcina a los 6 y 12 meses respecto a los valores postrasplante, mientras que se produjo un descenso significativo de los β-CTX a los 6 y 12 meses ([Figura 39](#)).

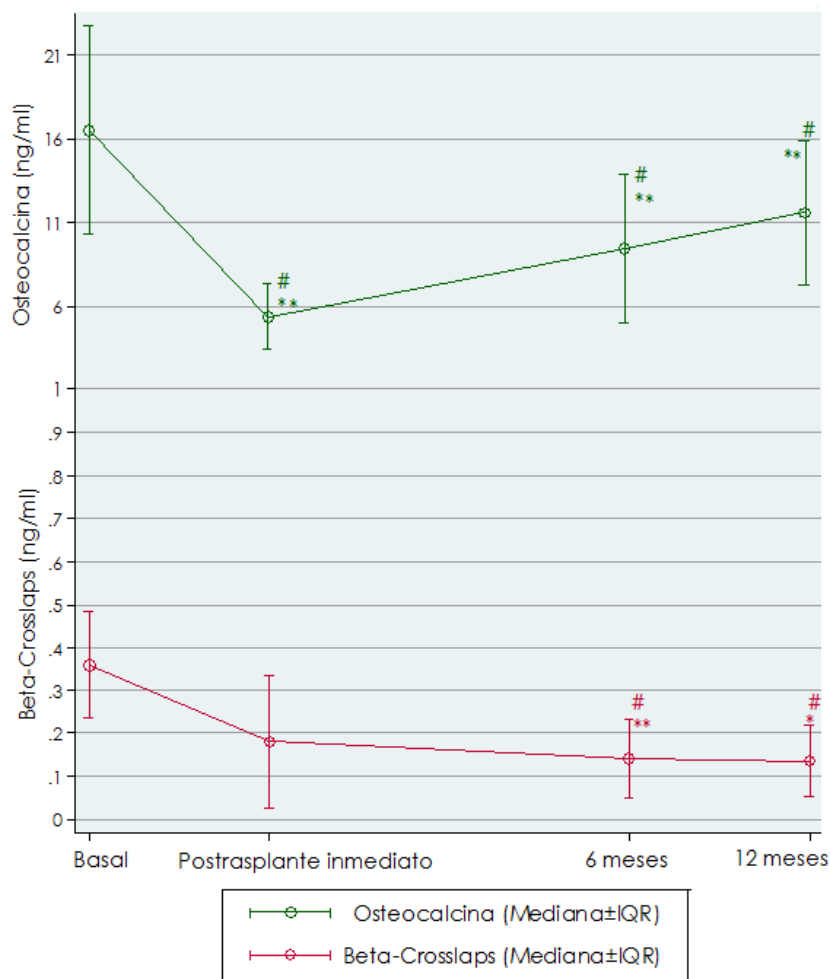


Figura 39: Cambios en los valores de marcadores de remodelado óseo (osteocalcina y β -Crosslaps) a lo largo del seguimiento.

En la evaluación de la correlación de los parámetros bioquímicos y la evolución de la DMO observamos una correlación lineal positiva significativa entre los valores de albumina tras el trasplante y los valores de DMO lumbar y femoral a los 3 meses, así como una correlación lineal positiva significativa entre el aclaramiento de creatinina y los valores de DMO lumbar y femoral a los 3 meses y a los 12 meses.

No se observaron correlaciones significativas entre los valores de DMO basal y los parámetros bioquímicos salvo la osteocalcina con una correlación lineal negativa, de manera que al disminuir los valores de DMO aumentaban los valores de osteocalcina ([Tabla 36](#)).

Tabla 36: Evaluación de la correlación entre los distintos parámetros bioquímicos y los valores de la DMO en las tres etapas de seguimiento.

	BASAL		3 MESES		12 MESES			
	DMO lumbar	DMO femoral	DMO ¹ lumbar	DMO ¹ femoral	DMO ² lumbar	DMO ² femoral	DMO ³ lumbar	DMO ³ femoral
Parámetros bioquímicos								
Cr	0,119	0,168	0,170	0,178	-0,156	-0,289*	-0,180	-0,215†
Alb	0,100	-0,058	0,383*	0,528**	0,100	0,081	0,133	0,159
PO ₄	0,023	0,179	0,208†	0,124	-0,016	-0,185	0,136	-0,138
Calcio	0,063	0,091	0,094	0,092	0,054	-0,085	0,187	0,026
ClCr	0,204	0,200	-0,116	0,000	0,351*	0,270†	0,444**	0,438*
Cal.24h	0,161	0,183	-0,029	0,057	-0,006	0,039	0,108	-0,002
VitD D	0,023	0,017	-0,130	-0,056	-0,100	0,043	0,127	0,016
PTH	0,000	-0,127	-0,037	-0,086	-0,097	-0,101	-0,257*	-0,152
Marcadores de remodelado óseo								
FAO	-0,081	-0,041	-0,102	-0,147	-0,139	-0,213	-0,216†	-0,259*
Osteocal.	-0,250*	-0,236†	-0,024	-0,156	-0,168	-0,153	-0,161	-0,324*
β-CTX	-0,086	0,277	0,198†	0,357**	-0,021	-0,072	-0,033	-0,121

¹ Resultados de laboratorio pos-trasplante inmediato; ² Resultados de laboratorio a los 6 meses; ³

Resultados de laboratorio a los 12 meses. Cr: Creatinina; Alb: Albúmina; PO₄: Fósforo; Ca: Calcio, ClCr: Aclaramiento de creatinina; FAO: Fosfatasa Alcalina Osea; PTH: Hormona paratiroidea; Osteocal. Osteocalcina; β-CTX: β-CrossLaps.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$); ** ($p < 0,001$); † Diferencias en el límite de significación ($p < 0,10$)

V. DISCUSIÓN

El trasplante pulmonar se ha consolidado progresivamente como alternativa terapéutica en los pacientes con enfermedades pulmonares en estadio terminal. Esto se ha objetivado a través del incremento en el número de trasplantados durante las últimas décadas y en la progresiva mejora en la supervivencia de los receptores. Sin embargo, nuevos retos surgen en el manejo de los pacientes a largo plazo, entre los que se encuentra el seguimiento de la osteoporosis, debido a su alta prevalencia y a su asociación con un aumento en el número de fracturas por fragilidad.

A. Características de la muestra de estudio.

En esta muestra de 102 trasplantes hemos descrito las características y evolución del 88,7% de los TP realizados durante todo el periodo activo de la UTP-HU12O desde su apertura el 2008.

Una de los aspectos a destacar de nuestra muestra, respecto a otros estudios que abordan el manejo de la osteoporosis pos-trasplante, es la distribución de la edad, con una marcada asimetría a la izquierda, que genera diferencias entre la media y la mediana (54 vs. 57 años), y ocasiona una alta prevalencia de sujetos mayores de 50 años (73,5%); lo que implica una muestra más envejecida que las previamente descritas (*Spira, 1999; Trombetti, 2000; Cahill, 2001; Lakey, 2011; Wang, 2013*).

Otro punto diferencial se relaciona con las patologías remitidas para trasplante. Las más prevalentes fueron la obstructiva (38,2%) y restrictiva (32,4%), con frecuencias similares a las distribuciones de diagnósticos descritas en la serie nacional del RETP (*Coll, 2013*) y las series de la ISHLT (*Yusen, 2016*). Destacando, sin embargo, la alta proporción de pacientes trasplantados por enfermedades vasculares (17,7%) con valores superiores en relación a las patologías supurativas (8,8%), constituyendo una de las series con mayor número de pacientes remitidos por enfermedades vasculares, y que podría estar en relación con la estrecha colaboración que la UTP tiene con la Unidad de Hipertensión Arterial Pulmonar, también perteneciente al HU12O.

Otros aspectos de la muestra resultaron comparables con otros estudios, no encontrándose diferencias en relación a la distribución del sexo, con una proporción superior de hombres (58,8% vs 41,2%) (*Cahill, 2001; Lakey, 2011;*

Wang, 2012), o en relación a factores de riesgo de osteoporosis, como los valores medios de IMC dentro de la normalidad ($24,4 \text{ kg/m}^2$; IC95%: 23,6-25,2), consumo de esteroides sistémicos diarios ($11,2 \text{ mg/d}$) (Jastrzebski, 2010), o antecedentes de tabaquismo (73,5%; 35 paq/año) (Trombetti, 2000; Jastrzebski, 2010; Lakey 2011). No obstante, en relación a otros tóxicos como el alcohol, únicamente Wang et al. (Wang, 2013) evalúa su consumo entre los pacientes candidatos, describiendo antecedentes de consumo excesivo de alcohol inferiores a los encontrados en nuestra muestra (2,1% vs 17,7%).

La alta prevalencia de antecedentes de abuso de alcohol entre nuestros pacientes es especialmente manifiesta entre los sujetos con EPOC (35,7%), la cual podría ser explicada, por un lado, por la alta relación que hay entre el consumo de tabaco y alcohol, habiéndose descrito 2,7 veces más riesgo de dependencia de alcohol entre los sujetos fumadores que no fumadores (Breslau, 1995), y por otro lado, por el potencial efecto que el consumo crónico de alcohol tiene sobre el tejido pulmonar, en términos de estrés oxidativo y alteración de la inmunidad, favoreciendo el desarrollo y progresión de la enfermedad (Kaphalia, 2013).

En relación a la capacidad funcional de los pacientes, encontramos una media de porcentaje predicho de VEF_1 superior al 45,1%; estos valores difieren de los descritos por otros estudios, con estimaciones entre 31,6% y 36,5% (Jastrzebski, 2010; Lakey, 2011). Esto puede ser debido a que en nuestra serie, el tercer subgrupo más numeroso incluye pacientes vasculares, cuya remisión a lista de espera no depende del empeoramiento de las pruebas funcionales respiratorias, si no de la clase funcional de la NYHA, el índice cardíaco, la aparición de signos hemodinámicos de mal pronóstico y la falta de respuesta al tratamiento médico (Roman, 2011), lo que explica que los valores de $\text{VEF}_1\%$ de este subgrupo (74,7%) sean más elevados que los de otras patologías, y por tanto que los resultados de nuestra muestra sean superiores.

Al evaluar el $\text{VEF}_1\%$ por patologías, observamos que los sujetos con patología supurativa y obstructiva son los pacientes con peores resultados en el $\text{VEF}_1\%$ (en torno al 28%) respecto a pacientes con patología vascular, que se mueven en cifras del 75%, o enfermedades restrictivas, con valores en torno al 55%. En relación a estos últimos, la rápida progresión de la enfermedad

(EPID, FPI) con una supervivencia media desde el momento del diagnóstico de sólo 2-3 años implica que el abordaje y remisión de estos pacientes como candidatos a TP sea más rápido que otras patologías (Raghu, 2015), lo que explicaría por qué el grado de deterioro funcional inicial y afectación ósea es menor en este grupo.

Otras medidas empleadas para la valoración de la tolerancia al esfuerzo y marcadores de la gravedad de la enfermedad, como la distancia en el test de 6 minutos, el grado de disnea o la escala NYHA, también muestran diferencias significativas entre los distintos grupos de enfermedad. Así observamos peores resultados entre los sujetos con patología obstructiva [*Test de 6 min: valores un 19,0% inferior respecto al valor medio de toda la muestra; o un 94,7% de sujetos con un grado de disnea superior a 3 de acuerdo a la escala modificada del Medical Research Council (MMRC)*] indicando un mayor desacondicionamiento físico en este grupo de pacientes frente al resto, lo que puede reflejar la dificultad a la hora de decidir remitir un paciente EPOC como candidato a trasplante, ya que, pese a ser pacientes muy sintomáticos o presentar unas pruebas de función muy alteradas, algunos pacientes pueden tener muy buen pronóstico a corto/medio plazo (Celli, 2001); esto también explicaría por qué además son los pacientes con enfermedad adquirida que presentan mayor tiempo de evolución (10 años).

B. Prevalencia de osteoporosis y fracturas por fragilidad en los pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Características clínicas y factores relacionados con la osteoporosis durante el periodo pre-trasplante.

1) Prevalencia de osteoporosis pre-trasplante.

La osteoporosis es una enfermedad con una alta prevalencia entre los pacientes candidatos a TP, en comparación con otros trasplantes. Lan et al. (Lan, 2015) describían en una reciente revisión una prevalencia de osteoporosis entre candidatos a trasplante pulmonar que variaba del 9 al 69% según los estudios, mientras que en trasplante cardíaco estos valores se encontraban entre 8-23% o ascendían hasta el 12-55% en pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático.

Dos recientes estudios realizados en trasplantados cardíacos y hepáticos en nuestro mismo centro, mostraban en muestra de 222 trasplantados cardíacos, una prevalencia de osteoporosis del 19% a nivel lumbar y 10% a nivel femoral, con valores de T-score lumbar y femoral en rango de osteopenia en el 47% y 55% de los pacientes (Gilfraguas, 2012); por otro lado, en una muestra de 89 trasplantados hepáticos, se encontraba una prevalencia de osteoporosis basal tanto a nivel lumbar como femoral del 39% (Guadalix, 2011), permitiendo la comparación con los resultados encontrados en nuestra serie, en donde la prevalencia de osteoporosis a nivel lumbar y femoral fue del 36,5% y 17,4% respectivamente, y en la que el 15,7% de los pacientes presentaban valor T-score $\leq -2,5$ en ambas localizaciones.

Al comparar con las dos únicas cohortes de candidatos a TP que hemos encontrado en España, vemos que en la cohorte de 156 sujetos de Arenas-de Larriva y Vaquero-Barrios et al. (Arenas- de Larriva, 2010) del Hospital Reina Sofía de Córdoba (HRSC), la prevalencia de alteraciones en la DMO total es similar a nuestros resultados, con un 74,4% de sujetos con valores de DMO por debajo de la normalidad de acuerdo a los criterios de la OMS (T-score < -1), un 38,5% de sujetos con osteoporosis y un 35,9% de osteopenia; mientras que en la serie de 179 pacientes de Corbeto M et al. (Corbeto, 2015) del Hospital Vall D'hebron, el 37,4% de los sujetos presentaban osteoporosis y el 28% osteopenia, con una prevalencia total del 65,4% (Tabla 37).

Tabla 37: Distribución del grado de pérdida de DMO de acuerdo a los criterios de la OMS y comparación según tipo de enfermedad y hospital.

	HU12O				HRSC				Hospital Vall D'hebron			
	N	A	B	Total	N	A (%)	B (%)	Total	N	A (%)	B (%)	Total
Total (%)	102	40,9	37,6	78,5	156	35,9	38,5	74,4	179	28,0	37,4	65,4
Obstructiva	39	40,0	54,3	94,3	64	28,1	56,3	84,4				
Restrictiva	33	33,3	36,4	69,7	55	40,0	27,3	67,3				
Supurativa	9	71,4	14,3	85,7	21	47,6	33,3	81,0				
Vascular	18	40,0	13,3	53,3								
Otras	3	66,7	33,3	100,0	16	37,5	12,5	50,0				

A. Osteopenia; B. Osteoporosis. HU12O: Hospital Universitario 12 de octubre; HRSC: Hospital Reina Sofía de Córdoba. (En rayado sin datos disponibles. Valores de osteopenia, osteoporosis y total en porcentaje).

Las diferencias encontradas en el grupo misceláneo con respecto al HRSC probablemente esté en relación a la segregación que realizamos en nuestra muestra de sujetos intervenidos con patología vascular, con una prevalencia mucho menor de osteoporosis, respecto a los sujetos clasificados como "otras" (histiocitosis X y linfangioleiomiomatosis). Si realizamos una estimación de la prevalencia con ambas categorías agrupadas esta habría sido del 52,2%, con un 38,1% de pacientes con osteopenia y 14,3% de osteoporosis, obteniendo resultados muy similares a los hallados por Arenas- de Larriva.

En relación con otras series históricas, observamos como nuestros pacientes presentan rangos de normalidad a nivel lumbar y femoral en un 22,5%, (35,5% si es sólo a nivel lumbar y 33,7% a nivel femoral). Estos resultados son superiores a los descritos por Tschopp et al. (Tschopp, 2002) o Jastrzebski et al. (Jastrzebski, 2010) que estimaban en sólo un 9% y 10,4% de pacientes con DMO en rango de normalidad. No obstante, nuestros resultados se asemejan a otras series que describen valores de DMO normal global en el 14%-20% de los pacientes candidatos a trasplante (Lakey, 2011; Cahill, 2001), o del 38% a nivel lumbar y 21% a nivel femoral (Trombetti, 2000).

En general, los valores de DMO pre-trasplante encontrados en nuestro estudio fueron similares a lo descrito en la literatura. En términos medios, la DMO fue de 0,866 (IC95%: 0,834-0,898) a nivel lumbar, y 0,781 (IC95%: 0,749-0,812) a nivel femoral; con valores medios de T-score de -1,8 (IC95%: -2,1- -1,5) lumbar, y -1,5 (-1,7- -1,3) femoral. Aunque las frecuencias relativas de osteopenia y osteoporosis fueron inferiores, lo que puede ser atribuible, por un lado, a la existencia de un elevado número de pacientes con patologías no obstructivas ni supurativas que podría ocasionar un aumento de los valores de DMO y T-score de la muestra en general, al ser estas últimas las que constituyen los subgrupos de enfermedades caracterizadas por valores de DMO inferiores (Graat-Verboom, 2008; Paccou, 2010), y por otro lado, parte de las diferencias podrían estar justificadas por el empleo de tratamiento frente a la osteoporosis desde antes de ser remitidos a valoración pre-trasplante, ausente en los estudios de Tschopp y Jastrzebski, pero presente en los trabajos de Lakey, Cahill y Trombetti.

Trombetti et al. (Trombetti, 2000) referían hasta un 45% de pacientes con tratamiento para la osteoporosis antes de entrar en lista de espera, obteniendo valores de T-score lumbar y femoral pre-trasplante de -1,19 (DE=0,24) y -1,74 (DE=0,16) respectivamente.

Cahill et al. (Cahill, 2001) describían, por su parte, prevalencias de osteopenia y osteoporosis del 49% y 27% a nivel lumbar, y 62% y 20% a nivel femoral, en un estudio prospectivo de 50 candidatos a los que se administraba, desde antes del trasplante, tratamiento con calcio elemental (1500mg/d) y vitamina D (400 UI/d), así como bifosfonatos [alendronato (10mg/d) o pamidronato (90 mg i.v. al entrar en lista de espera)], logrando coberturas de tratamiento del 62%.

Finalmente, Lakey et al. (Lakey, 2011) estimaban en un 38% el uso de calcio, un 40% de tratamiento multivitamínico, 22% de uso de bifosfonatos y 20% de empleo de tratamiento hormonal sustitutivo pre-trasplante, describiendo en su muestra de 137 pacientes valores medios de T-score lumbar: -1,5 (DE=1,3) y femoral: -1,3 (DE=1,0) pre-trasplante.

El empleo de tratamiento previo al trasplante ha sido recomendado por la mayoría de los estudios y revisiones sobre osteoporosis, sin embargo, no se debe olvidar el mecanismo multicausal de la osteoporosis asociada a enfermedad pulmonar, por lo que el efecto del tratamiento farmacológico sobre la prevención de la pérdida de masa ósea podría no ser suficiente para justificar los resultados obtenidos. Es más, al comparar en nuestra muestra las diferencias en los valores de DMO y T-score de los sujetos que referían tratamiento para la osteoporosis antes del trasplante de los que no, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos, aún existiendo una mínima tendencia a presentar mejores resultados en los pacientes tratados frente a los no tratados: [DMO lumbar: 0,879 (DE=0,2) vs. 0,859 (DE=0,2); T-score lumbar: -1,8 (DE=1,4) vs. -1,83 (DE=1,5); DMO femoral: 0,794 (DE=0,2) vs. 0,773 (DE=0,1); T-score femoral: -1,47 (1,2) vs. -1,47 (1,0).

Para conocer que otros factores podrían estar asociados a una DMO menor en el periodo pre-trasplante, y que a su vez podría condicionar una peor evolución de los pacientes tras la intervención, se analizaron otros

factores de riesgo, entre los que se incluyeron edad, sexo, hábitos de vida, enfermedades crónicas y situaciones patológicas, factores relacionados con la enfermedad como el tipo de enfermedad, el tratamiento con GC administrado y la discapacidad funcional acompañante, y alteraciones bioquímicas.

2) Factores asociados con DMO baja en el estudio pre-trasplante.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, aunque los hombres presentaban valores inferiores de T-score tanto a nivel lumbar [-1,92 (DE=1,6) vs -1,68 (1,3)] como femoral [-1,54 (DE=1,1) vs. -1,36 (1,0)].

Uno de los factores que podría estar relacionado con estos valores inferiores podría ser la edad, superior entre los candidatos varones (59,2 vs. 56,0), no obstante, hay que recordar, que la pérdida sustancial de DMO ocurre en edades más tempranas en las mujeres (50 años) respecto a los hombres (65 años), lo que limita que pueda ser atribuible a la diferencia de edad una mayor pérdida de DMO entre los varones.

Otro de los factores a valorar podría ser la mayor proporción de pacientes EPOC entre los varones (64,1% vs. 35,9%), caracterizados por valores T-score inferiores, sin embargo, al realizar el análisis estratificado por patología comprobamos que este patrón se repite en todas las enfermedades con excepción de las enfermedades restrictivas ([Tabla 38](#)), lo que hace pensar también en la posible existencia de un estado de hipogonadismo más prevalente entre los sujetos varones.

Tabla 38: Valores T-score lumbar y femoral en función del sexo estratificado por patología respiratoria.

	DMO lumbar		DMO femoral	
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER
Obstructiva	-2,55 (1,5)	-2,02 (1,1)	-2,15 (0,9)	-1,71 (0,8)
Restrictiva	-1,39 (1,6)	-2,38 (1,2)	-0,98 (1,0)	-1,76 (1,3)
Supurativa	-2,55 (0,5)	-1,18 (0,8)	-2,15 (0,2)	-1,06 (0,6)
Vascular	-1,12 (1,0)	-1,00 (1,5)	-1,14 (0,9)	-0,71 (0,8)

Aunque el efecto de los esteroides sexuales sobre el esqueleto como potentes inhibidores de los osteoclastos y por tanto, inhibidores de la absorción ósea se ha estudiado principalmente desde el punto de vista del déficit de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, el papel de los andrógenos en el hombre cobra cada vez mayor importancia, teniendo en cuenta que su déficit es considerada la principal causa de pérdida de densidad ósea en hombres mayores y está fuertemente correlacionado con el riesgo aumentado de fracturas en este grupo (Secreto, 2007).

El efecto de los andrógenos inhibiendo la secreción de citoquinas como en TNF- α , IL-1 e IL-6 y el RANK-L, podría contribuir de forma directa sobre la inhibición la capacidad resorptiva de los osteoclastos, de forma similar a los estrógenos, a lo que se sumaría un efecto indirecto tras conversión en estrógenos mediante aromatización; por lo que situaciones de secreción reducida por hipogonadismo o disminución de la conversión por déficit o inhibición de la enzima aromatasa, localizada principalmente en el tejido adiposo, favorecería una menor densidad ósea entre los pacientes varones (Mirza, 2015).

A este respecto, las alteraciones endocrino-metabólicas son un hallazgo frecuente entre los pacientes EPOC, justificadas en parte por el uso crónico de corticoides, pero también por el estado pro-inflamatorio que caracteriza esta enfermedad. En el caso de hipogonadismo, la prevalencia en EPOC se estima entre un 22%-69% por encima de los sujetos sanos (Torres-Sánchez, 2013). Por otro lado, la reducción de los niveles de hormonas sexuales por una menor conversión de andrógenos a estrógenos, consecuencia de una baja masa grasa corporal, y el retraso puberal con una incapacidad de alcanzar un PMO adecuado durante la pubertad se han considerado como posibles causas de la menor DMO entre los pacientes con FQ (Paccou, 2010). Estos dos aspectos podrían explicar por qué en nuestro estudio, los valores de T-score entre los hombres son inferiores en estos dos subgrupos, sin embargo, la evaluación del estado de la función sexual de los pacientes mediante evaluación de TSH, LH y testosterona no se realizó de forma sistematizada, así que no se realizó la evaluación del grado de afectación de la función sexual, tanto antes como

después del trasplante, y por tanto comprobar si este factor estaba asociado con la pérdida de masa ósea.

En el caso de las mujeres, encontramos un aumento muy significativo de la pérdida de masa ósea entre las pacientes con antecedentes de menopausia precoz que ocasionan valores de T-score de mucho menores [Lumbar: -2,50 (DE=1,2) vs -1,57 (1,2)]; Femoral: -2,92 (DE=1,1) vs. -1,07 (0,6)].

En la evaluación de otros factores de riesgo conocidos de osteoporosis, encontramos asociación entre la pérdida de densidad ósea tanto a nivel lumbar como femoral con la edad, el tipo de enfermedad pulmonar, el VEF1%, tiempo desde el diagnóstico, el uso de esteroides inhalados, antecedentes de habito enólico y ausencia de actividad fuera de casa; aunque otros factores presentaban diferencias según la localización, así, el grado de disnea, el consumo de tabaco en paquetes/año fumados, o el ingreso prolongado previo al trasplante presentaban diferencias significativas en relación a la DMO lumbar, mientras que la clasificación NYHA, la menopausia precoz o los antecedentes de fractura presentaban asociación con niveles de DMO femoral.

El uso de GC sistémicos se considera la principal causa de osteoporosis secundaria, asociándose con un mayor riesgo de fracturas que se incrementa progresivamente conforme aumenta la dosis (Mirza, 2015), siendo especialmente manifiesto a los 3-6 meses de iniciada la terapia (Sutter, 2016); no obstante, en nuestro estudio no hemos podido encontrar diferencias significativas en la prevalencia de osteoporosis con el uso de GC sistémicos, ni correlación entre las dosis diarias de prednisona y los valores de DMO. Si bien, los pacientes que presentaban mayor uso de GC eran los sujetos que presentaban mayor proporción de tratamiento antirresortivo, lo que podría estar modificando el efecto de los GC.

Encontramos, sin embargo, diferencias en el uso de esteroides inhalados con valores de DMO y T-score significativamente menores entre los sujetos tratados frente a los no tratados [T-score lumbar: -2,12 (DE=1,2) vs -1,44 (1,6)]; T-score femoral: -1,78 (DE=0,9) vs. -1,10 (1,1)].

El efecto de los corticoides inhalados todavía es sujeto de controversia, ya que, pese a existir una menor absorción sistémica, un porcentaje de los corticoides inhalados que entran en el pulmón podrían ser absorbidos y pasar a circulación, ejerciendo efectos similares a los GC orales. Una reciente revisión sistemática (*Sutter, 2016*) se hacía eco de las contradicciones en la literatura a este respecto, describiendo desde estudios en pacientes con asma y EPOC que no encontraban asociación con un riesgo aumentado de fracturas ni cambios en la DMO a nivel lumbar o femoral, a autores que encontraban una relación dosis-respuesta con el riesgo de fracturas, especialmente con dosis diarias acumuladas superiores a 1000-2000 µg/día.

Pese a haber encontrado una asociación significativa entre el uso de corticoides inhalados y una mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis, no hemos encontrado una asociación entre su uso y el riesgo de fracturas, por lo que, habiendo observado el uso superior de estos fármacos entre los pacientes con EPOC (87,2%) y FQ (77,8%), consideramos que el multifactorial de la osteoporosis en este tipo de pacientes podría también contribuir a confundir la asociación. Es más, tras el análisis multivariante, esta variable queda excluida del modelo final indicando la dependencia con otros factores.

Como se ha mencionado previamente, los sujetos con patologías obstructivas y supurativas presentaban prevalencias de osteopenia y osteoporosis superiores (94,3% y 85,7%), frente a patologías restrictivas y vasculares (69,7% y 53,3%). Estas diferencias han sido descritas en revisiones previas sobre prevalencia de osteoporosis en pacientes EPOC (*Graat-Verboom, 2009*) y FQ (*Paccou, 2010*) y en estudios sobre candidatos pulmonares, atribuyendo el origen de las mismas a diferencias en la capacidad funcional, grado de malnutrición, sexo, edad, historia de tratamiento con corticoides, y determinantes genéticos (*Arenas-de Larriva, 2010; Jastrzebski, 2010*). A pesar de lo cual, estudios como *Tschopp et al. (Tschopp, 2001)* no encontraban desigualdades entre los pacientes con distintas patologías, atribuyendo los bajos niveles de DMO a un IMC disminuido y malnutrición de los sujetos (con bajos niveles de albumina y vitamina D), común entre todos los grupos de candidatos.

Esta asociación entre el IMC y valores inferiores de DMO se ha descrito también en población general, atribuyendo a IMC $<19\text{kg/m}^2$ un riesgo aumentado de fracturas de cadera (WHO, 2003). Lakey et al. (Lakey, 2011) describía como los pacientes con EPID de su estudio presentaban valores superiores de IMC, considerando que un menor deterioro físico y menor pérdida de peso en este subconjunto de pacientes podría explicar los mejores valores de DMO. Aris et al. (Aris, 1996) referían por su parte, como el IMC se correlacionaba positivamente con valores de Z-score [Lumbar: $r=0,56$; $p=0,001$) y femoral: $r=0,59$; $p<0,001$] en los candidatos a trasplante, aunque esta asociación se perdía tras el mismo. En nuestra muestra, la correlación entre IMC y los valores de T-score alcanza resultados moderados, por debajo de los de Aris [(T-score lumbar: $r=0,36$; $p=0,001$ y femoral: $r=0,25$; $p=0,019$); aunque tras el análisis multivariante, el IMC permanece como factor independiente, constituyendo un factor protector al explicar incrementos del valor T-score lumbar de 0,14 unidades (IC95%: 0,07-0,21; $p<0,001$) y femoral de 0,07 (IC95%: 0,02-0,12; $p=0,009$) por cada kg/m^2 que aumenta el IMC del paciente. Lo que pone de manifiesto la importancia de la adecuación nutricional de estos pacientes en la mejora de su salud ósea.

El papel de la albúmina como marcador indirecto de desnutrición, junto a bajos niveles de fósforo y calcio, así como niveles de vitamina D inferiores a lo normal ($<30\text{ng/ml}$), podrían relacionarse también con valores menores de DMO consecuencia de un estado nutricional deficitario; no obstante, en nuestra muestra, los valores medios de estos parámetros se encontraban dentro de los límites normales, no observando correlación entre dichos parámetros bioquímicos y los valores de la DXA, no hallando tampoco diferencias en la prevalencia de osteoporosis en los casos de hipovitaminosis, pese a que en la muestra el déficit de vitamina D basal fue del 71,6%, y del 27,5% en caso de déficit severo ($<15\text{ ng/ml}$).

Otra causa de hipovitaminosis D entre los pacientes candidatos puede ser debida a una escasa exposición solar, consecuencia de largos periodos de sedentarismo y niveles de actividad reducidos, ocasionados por la importante reducción de la capacidad funcional y respiratoria por la que se caracterizan estos pacientes (Wickerson, 2016). A este respecto, comprobamos que

aquellos sujetos que referían continuar con actividad fuera de casa, presentaban mejores valores de DMO y T-score, y mayor prevalencia de DXA dentro de parámetros de normalidad (32,1% vs. 9,8%) que los pacientes con una vida más sedentaria.

La importancia por tanto del acondicionamiento físico y la capacidad funcional de estos pacientes en la prevención de la osteoporosis es fundamental. En este estudio hemos intentado hacer una cobertura de la capacidad física lo más amplia posible, incluyendo parámetros como en VEF₁%, el grado de disnea, la escala NYHA y el test de 6 minutos, observando que, con excepción del test de 6 minutos con el que no encontramos correlación significativa entre los resultados del test y los valores de la masa ósea (*Spira, 2000; Tschopp, 2002; Jastrzebski, 2010*), tanto los valores de VEF₁% disminuidos, como grados superiores de afectación funcional medidos con la escala NYHA y el grado de disnea del MMRC, se asociaron con menores valores de DMO.

Un marcado grado de obstrucción medido por el VEF₁% (*Jastrzebski, 2010; Lakey, 2011*), junto a una marcada limitación de la actividad física, ya sea por síntomas cardíacos (NYHA III y IV) como respiratorios (grado disnea 4), va a ocasionar una situación de intolerancia al ejercicio con pérdida de la masa muscular e inmovilidad, contribuyendo a un aumento de la resorción y pérdida de masa ósea (*Curtis, 2015*).

El papel del consumo tabáquico y el abuso de alcohol en la etiología de la osteoporosis y la incidencia de fracturas se ha descrito previamente en la literatura (*Law, 1997; Cusano, 2015; Gaddini, 2016*), sin embargo, y pese a la correlación conocida en la literatura entre el consumo de alcohol y tabaco (*Breslau, 1995*), no hemos encontrado estudios de candidatos a trasplante pulmonar en los que se aborde el papel que el alcohol tiene en el desarrollo de osteoporosis. En nuestra muestra, además de una alta prevalencia de antecedentes de abuso de alcohol (17,7%) encontramos una asociación significativa entre este consumo abusivo y la prevalencia de osteoporosis (hasta un 61,1% de osteoporosis y 33,3% de osteopenia en pacientes con antecedentes de abuso, frente a 31,6% de osteoporosis y 42,1% de osteopenia en aquellos sin antecedentes). Encontrando valores de T-score

significativamente menores [T-score lumbar: -2,63 (DE=1,3) vs. -1,62 (1,4) y T-score femoral: -2,07 (DE=0,9) vs. -1,32 (DE=1,0)], cuya asociación se mantenía de forma independiente tras el análisis multivariante. Por lo que el consumo abusivo de alcohol se asociaba con reducciones del T-score lumbar de -0,95 unidades (IC95%: -1,53 - -0,14); $p=0,019$) en los pacientes consumidores; además de asociarse con mayor prevalencia de fracturas OR=3,00 (IC95%: 1,0-8,7; $p=0,037$).

La asociación entre el alcohol y la afectación ósea se ha evaluado fundamentalmente en pacientes con enfermedades crónicas hepáticas y candidatos a trasplante hepático (López-Larramona, 2013); entre los mecanismos patogénicos se han considerado la inhibición de los osteoblastos, alteraciones del estado nutricional y déficit de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario, hipogonadismo y déficit de vitamina K (Gaddini, 2016); es necesario evaluar si los mismos mecanismos por los que el consumo de alcohol ocasiona un riesgo aumentado de osteoporosis entre los sujetos con alteraciones hepáticas son los mismos en los pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

Tras un análisis multivariante, la edad, el IMC, el hábito enólico, el grado de disnea y el VEF% permitían explicar de forma independiente entre un 22-25% la variabilidad del T-score, destacando la importancia que el abordaje de los aspectos nutricionales y funcionales tiene en estos pacientes desde antes de la remisión como candidatos a trasplante.

3) Prevalencia de fracturas.

El interés por la prevalencia de fracturas en el periodo pre-trasplante apenas se recoge en los estudios realizados, estimándose en un 42% de forma global (Cohen, 2003). No obstante, se han descrito prevalencias del 23-29% mediante la revisión de radiografías laterales de tórax (Cahill, 2001; Lakey, 2011).

En nuestra serie, la realización por protocolo de radiografías de columna dorsal y lumbar durante el periodo pre-trasplante y su medición mediante el método semicuantitativo de Genant nos ha permitido estimar una prevalencia de fracturas en candidatos a TP del 29,8% (IC95%: 21,3-40%). Además de

constatar que frente a los 17 sujetos (16,7%) que referían historia de fractura previa, otros 15 sujetos (53,6%) presentaban fracturas vertebrales asintomáticas.

El elevado número de sujetos con fracturas asintomáticas permite destacar la importancia de evaluar la incidencia de fracturas a partir de prevalencias previas permitiendo mayor precisión a nuestras estimaciones, ya que la evaluación únicamente de fracturas con manifestaciones clínicas estaría infraestimando la incidencia real de las mismas.

Respecto a los factores asociados con la prevalencia de fracturas la edad, el IMC, y los antecedentes de tabaquismo y abuso de alcohol aparecen como factores de riesgo de prevalencia de fracturas. No encontrándose asociación en función del sexo, la enfermedad pulmonar, el consumo de corticoides o los valores de DMO ni T-score pre-trasplante.

Esta ausencia de correlación entre las fracturas prevalentes y la DMO fue descrita previamente por Lakey et al. (Lakey, 2011) observando que los valores de DMO lumbar y femoral entre los sujetos con fractura [Lumbar: 0,898 (0,128); femoral: 0,822 (0,166)] eran muy similares de aquellos pacientes sin fracturas [Lumbar: 0,912 (0,160); Femoral: 0,821 (0,148)], lo que saca a la luz la necesidad de tener en cuenta otros factores condicionantes de la fortaleza ósea diferentes de la DMO que pueden influir en la aparición de fracturas en nuestros pacientes candidatos.

C. Incidencia acumulada y tasa de incidencia de fracturas por fragilidad durante el primer año pos-trasplante.

En el primer año postrasplante un 12,7% de nuestros pacientes presentaron alguna fractura. Estos resultados son superiores al 8% esperado, referido por Hariman et al. (Hariman, 2013) en uno de los estudios más recientes sobre incidencia de fracturas postrasplante. En este estudio, tras la revisión de 210 historias clínicas de pacientes trasplantados entre los años 2005-2010 a los que se había tratado con calcio, vitamina D y antirresortivos antes y después del trasplante, se detectó una incidencia del 8% de fracturas, con una mediana de aparición de la primera fractura a los 12 meses, incluyendo 4 fracturas de cadera (23,5%), 3 vertebrales (17,6%), 3 de parrilla costal (17,6%), 2 en miembro

superior (11,76%), 2 en muñeca (11,76%), 2 miembro inferior(11,76%) y 1 pie (5,89%).

Dadas las características de las fracturas descritas por Harimann es probable que diferencias en la metodología empleada a la hora de evaluar la incidencia de fracturas sea también origen de las diferencias encontradas entre nuestro estudio y sus resultados. Ejemplo de ello es, que en nuestro estudio el 62,5% de las fracturas eran vertebrales, valores muy superiores al 17,6% referido por Harimann et al. Hemos de destacar además que muchas de ellas eran asintomáticas, siendo detectadas como hallazgos casuales tras realización de radiografías o TAC de tórax para evaluación del parénquima pulmonar en las revisiones sucesivas de neumología al comparar con las radiografías pre-trasplante.

Estas diferencias a la hora de estimar la incidencia de fracturas pueden observarse en los amplios rangos referidos por distintos estudios que van desde el 4% referido por Cahill et al. (*Cahill, 2001*) en una serie de 50 pacientes seguidos tras un año pos-trasplante y sometidos a un régimen de tratamiento antirresortivo intenso y rehabilitación pulmonar, hasta el 38% descrito por Aris et al. (*Aris, 2000*) en un ensayo clínico de 34 pacientes con FQ, o el 37% referido por Shane et al. (*Shane, 1999*) en un estudio prospectivo de 30 pacientes tratados con vitamina D+ Calcio+ Bifosfonatos pos-trasplante.

Diferentes criterios diagnósticos de fractura incidental y diferentes tratamientos pueden explicar en parte las diferencias encontradas. Entre los primeros estudios, Aris y Neuringer en 1995 (*Aris, 1996*) encontraban en una serie de 45 sujetos sin tratamiento farmacológico, pero participantes en un programa de rehabilitación pulmonar (3 meses antes y 3 meses después del trasplante), una incidencia de fracturas tras revisión radiográfica de pacientes sintomáticos del 21,8% (12/45 pacientes), lo que suponía una tasa de 225 fracturas por 1000 persona/año de seguimiento. Ferrari et al. (*Ferrari, 1996*) por su parte, estimaban una incidencia del 14,2% entre 21 pacientes tratados con vitamina D, calcio y terapia hormonal sustitutiva, tras diagnóstico de fracturas sintomática evaluadas con detección de Rx o RMN. Otros estudios, sin aparente tratamiento previo (*Aringer, 1998*), encontraban una prevalencia de

fracturas del 44% tras más de 2 años pos-trasplante, de las cuales el 15% habían sido diagnosticadas en el primer año, siendo sintomáticas sólo el 9%.

Otros ensayos clínicos, evaluando la eficacia de tratamientos antirresortivos pos-trasplante, estimaban incidencias mediante revisión de radiografías con el método semicuantitativo de Genant del 25% (4,5% tras tratamiento con calcitriol y del 19,0% en pacientes con calcio) (Sambrook, 2000), 14,6% (15,0% en pacientes tratados con etidronato, 9,5% tras calcitriol) (Henderson, 2001).

Teniendo en cuenta estas diferencias, podemos comprobar que los resultados de nuestro estudio son comparables a los estudios descritos previamente, y que, aunque el 12,7% (IC95%: 7,5-20,9) de los pacientes presentaron alguna fractura, con una incidencia global del 15,7%(IC95%: 8,1-23,2), sólo en 5 sujetos (4,9%: IC95%: 1,6-11,1) fueron sintomáticas, volviendo a poner de manifiesto la posibilidad de incurrir en una infraestimación de la incidencia real de fracturas, fundamentalmente vertebrales, en ausencia de controles radiológicos.

Este control es fundamental, ya que además, se observó que el 69,23% (9/13) de pacientes con fracturas incidentales presentaban fracturas a nivel basal, ocurriendo en alguno de los casos acumulación progresiva de aplastamientos leves que incrementaba el grado de deformidad vertebral, recalcando la estrecha vigilancia que debe tenerse en estos pacientes con fracturas previas al presentar un riesgo aumentado de fracturas posteriores.

D. Magnitud de la pérdida de masa ósea durante el primer año pos-trasplante.

Aunque existe disparidad respecto al porcentaje de pérdida de masa ósea en el postrasplante pulmonar, se estima que sus valores se encuentran entre un -2 y -5%, siendo especialmente relevante entre los primeros 6-12 meses (Cohen, 2003). Estudios preliminares, evaluando el efecto de tratamiento con vitamina D y calcio tras el trasplante, describían pérdidas entorno al -4% a nivel lumbar y -2% femoral entre los primeros 3-6 meses postrasplante (Ferrari, 1998) y entre -4,8% (lumbar) y -5,3% (femoral) a los 6 y 12 meses (Spira, 2000); siendo esta

pérdida atribuida principalmente al tratamiento inmunosupresor y a la inmovilización postrasplante.

Sin embargo, y pese a no estar establecido el tratamiento más adecuado, la evolución natural de la DMO tanto a nivel lumbar como femoral se ha ido modificando tras la introducción progresiva de terapias dirigidas a la prevención de esta pérdida.

Sambrook y Henderson, describían los efectos del tratamiento con calcitriol postrasplante a medio y largo plazo (*Sambrook, 2000*), encontrando cambios a nivel del cuello femoral de -1,2%(DE=1,7) y -5,0%(DE=1,9) a los 12 y 24 meses de tratamiento con calcitriol, frente al -6,6%(DE=2,3) y -8,2%(DE=2,2) en pacientes tratados únicamente con calcio elemental (600 mg/día), mientras que a nivel lumbar los cambios descritos eran de -1,4% (DE=1,1) y -2,7% (DE=1,1) en el grupo con calcitriol, y -2,9% (DE=1,0) y -3,0% (DE=1,2) en grupo con calcio; concluyendo que, pese a que las diferencias encontradas no eran significativas, especialmente a nivel lumbar, la reducción media era considerablemente menor en el grupo tratado, recomendando el uso de calcitriol más calcio en la prevención de pérdida de masa ósea y fracturas hasta 12 meses postrasplante.

Este mismo grupo de trabajo describía posteriormente el efecto de tratamiento con calcitriol frente a ciclos de etidronato postrasplante, concluyendo que, pese a encontrar una menor pérdida de masa ósea durante los primeros 6 meses postrasplante en ambos grupos de tratamiento respecto al grupo control (tratado únicamente con carbonato cálcico) este efecto protector no era suficiente para frenar la pérdida de masa ósea tras los primeros 6 meses pos-trasplante, y que una vez retirado el tratamiento el grupo tratado con etidronato disponía de un efecto protector a más largo plazo (*Henderson, 2001*).

Este nuevo interés por el empleo de bifosfonatos en la reducción de la pérdida de masa ósea queda reflejado en múltiples estudios que evalúan tanto su administración en distintos momentos del trasplante, como en la variedad de fármacos empleados, presentando, no obstante, resultados en ocasiones contradictorios.

Tras un año de seguimiento, Shane et al. (Shane, 1999) describían en una cohorte de pacientes tratados entre la 1ª y 4ª semana postrasplante con calcio + vitamina D y bifosfonatos /calcitonina / estrógenos una disminución de la DMO de -1,3%(DE=1,2) a nivel lumbar y -2,8% (DE=1,4) a nivel femoral, no siendo estas diferencias significativas respecto a los valores basales. Encontrando además que, pese a la menor pérdida de masa ósea respecto a estudios previos, un 37% de los sujetos mantenían pérdidas pos-trasplante superiores al 3% que podían alcanzar de media -8,6% (DE=1,0) a nivel lumbar y -11,3% (DE=2,2) a nivel femoral.

Otros autores, con resultados más prometedores, referían como el tratamiento con pamidronato u otras terapias hormonales desde lista de espera, prevenía la pérdida ósea durante los primeros 6 meses, favoreciendo un incremento posterior de +3,0% (DE=1,4) a nivel lumbar y +2,1%(DE=2,2) a nivel femoral tras seis y 12 meses pos-trasplante, frente a pérdidas a nivel lumbar del -3,5 %(DE=1,7) y -5,2% (DE=1,6) en sujetos tratados únicamente con calcio y vitamina D; no encontrando por su parte cambios en la DMO femoral (Trombetti, 2000). No obstante, estos resultados deberían interpretarse con cautela, ya que los pacientes tratados con calcio y vitamina D presentaban dosis acumuladas de GC superiores en los primeros 6 meses.

Aris et al. (Aris, 2000) por su parte, describían en un ensayo con infusión de pamidronato tras trasplante en pacientes con fibrosis quística, como los pacientes experimentaban incrementos significativos tanto en columna lumbar como fémur, con ganancias del +8,8% (DE=2,5) y +8,2% (DE=3,8), comparado con los pacientes que eran tratados únicamente con vitamina D y calcio, que presentaban ganancias medias del +2,6% (DE= 3,2) y +0,3% (DE=2,2).

El empleo de otros antirresortivos como el alendronato también mostraba resultados prometedores en un ensayo clínico en el que el tratamiento con alendronato tras 7 días pos-trasplante además de prevenir la pérdida de DMO, mostraba leves incrementos de la misma tras 2 meses, aunque no de forma significativa. Siendo significativas, sin embargo, las diferencias en relación al grupo control (calcio + vitamina D), en el que las pérdidas tras 8 meses de seguimiento alcanzaban el -14,1% (DE=3,9) (Braith, 2007).

Este estudio, incluía además una tercera rama de tratamiento con alendronato + ejercicios de resistencia de columna lumbar que se iniciaban tras 2 meses del trasplante, logrando en este último grupo no sólo evitar la pérdida de masa ósea sino incrementar de forma significativa los valores de DMO lumbar de 0,65 (DE=0,21) g/cm² a 0,72 (DE=0,17) g/cm² tras 6 meses de tratamiento, atribuyendo a las ondas de presión generadas por la contracción muscular lumbar la activación de los osteocitos, con aumento de la expresión de IFG-I, incrementando la mineralización y estimulación de la osteogénesis.

A este respecto, Cahill et al. (Cahill, 2001) encontraban también una preservación y mejora de la DMO en la mayoría de los pacientes trasplantados entre 1996 y 1999 (76% a nivel lumbar y 65% a nivel femoral) de una cohorte de 45 sujetos, a los que se trataba desde antes del trasplante con calcio (1500 mg/d) + vitamina D (400 IU/d), junto a un programa de rehabilitación pulmonar pre-trasplante que incluía ejercicio aeróbico progresivo y entrenamiento con carga; continuando tras el trasplante con terapia farmacológica (calcio+vit D y pamidronato 90 mg i.v. con independencia de la DMO pre-trasplante), además de 12 semanas de rehabilitación pulmonar adicional.

En un segundo periodo, desde el año 1998, al régimen terapéutico previamente mencionado, se le añadiría el inicio de tratamiento con alendronato (10 mg/d) o pamidronato (1 dosis de 90 mg i.v.) en el momento de entrar en lista de espera, permitiendo comprobar que del 46% de los pacientes que presentaban pérdidas tras el TP, la mayoría pertenecía al grupo del primer periodo, en el que el tratamiento con bifosfonatos se iniciaba tras el trasplante.

En comparación con lo descrito en la literatura, hemos encontrado en nuestra cohorte incrementos significativos de la DMO lumbar y femoral tanto a los 3 como 12 meses, lo que ha supuesto un incremento de la DMO tras 12 meses de seguimiento de +3,53% (DE=6,98; IC95%: 1,91-5,16) a nivel lumbar y +4,80% (DE=12,27; IC95%: 1,83-7,77) a nivel femoral.

Hemos de destacar de nuestra muestra, que la mejora de la DMO ocurre tanto a los 3 meses como a los 12 meses, siendo incluso superior a los 3 meses [Lumbar: +2,66% (DE=10,46) a los 3 meses y +1,59% (DE=5,77) a los 12 meses;

Femoral: +3,47% (DE=18,11) a los 3 meses y +2,81% (DE=11,58) a los 12 meses], cuando lo esperable hubiera sido una pérdida de masa ósea mayor a los 3 meses con regímenes de tratamiento inmunosupresor más intensos y una inmovilidad de los pacientes superior.

Este aspecto, nos lleva a evaluar el papel que la terapia antirresortiva con ácido zoledrónico (5mg i.v.) en el momento postrasplante inmediato puede estar teniendo; habiéndose descrito la eficacia del uso de ácido zoledrónico en la prevención de pérdida de masa ósea tras el trasplante en estudios previos sobre trasplante hepático y renal.

En el caso de trasplante hepático, los autores de un ensayo clínico de 96 pacientes, a los que se administró ácido zoledrónico (8 infusiones de 4 mg iv. mensuales durante los primeros 6 meses postrasplante, y posteriormente a los 9 y 12 meses) frente a tratamiento con calcio + vitamina D, encontraba diferencias en la DMO femoral a los seis meses de 0,80 (DE=0,2) en el grupo tratado vs. 0,73 (DE=0,1) en el grupo control ($p=0,036$). No encontrando, sin embargo, un efecto permanente a los 12 meses (Bodingbauer, 2007).

Por su parte, Schwarz et al. describían en un ensayo de 20 trasplantados renales como dos dosis de 4 mg. de ácido zoledrónico a las 2 semanas y 3 meses postrasplante prevenía la pérdida de masa ósea tanto a nivel lumbar como femoral, con mejoras significativas entre los 6 meses y tres años en esta última (Schwarz, 2004).

Con todo, no podemos atribuir la ganancia de la DMO sólo a la administración de ácido zoledrónico tras el trasplante, ya que las mejoras se observaron en un periodo muy próximo al trasplante con respecto a lo descrito en la literatura, donde la mayoría de los controles se realizan a los 6 meses. A este respecto, Braith et al. (Braith, 2007) describían como a los 2 meses postrasplante, la DMO se conservaba entre los pacientes tratados con pamidronato postrasplante, con mejoras leves aunque no significativas, siendo a partir de los 2 meses, tras el inicio de terapia física con resistencia a nivel de columna lumbar, cuando se encontraban mejoras significativas (+10,8%) en la DMO.

Teniendo en cuenta este aspecto, creemos que el acondicionamiento físico mediante la rehabilitación pre-trasplante (incluyendo fisioterapia respiratoria, reentrenamiento al esfuerzo, potenciación de MMSS, reeducación postural y elongaciones), así como las mejoras desde el punto de vista nutricional y farmacológico (con suplementos de Calcio + vitamina D y empleo de bifosfonatos orales) pre-trasplante, también contribuyen a una mejora de la salud ósea de nuestros pacientes antes de la intervención, preparándoles para afrontar el estrés, desde el punto de vista óseo, que el trasplante supone.

No podemos olvidar, no obstante, que pese a los resultados optimistas, encontramos una proporción de pacientes que continuaron con pérdidas de masa ósea a nivel lumbar [20,6% (n=21); 10,8% superiores al 3%], y a nivel femoral [23,5% (n= 24); 12,8% (n=13) superiores al 3%], además de una incidencia de fracturas del 12,7%, lo que nos lleva a evaluar que otros factores pueden estar contribuyendo a la pérdida de masa ósea de nuestros pacientes cuyo control pueda mejorar nuestros resultados.

E. Factores de riesgo relacionados con la incidencia de fracturas y la densidad mineral ósea en el primer año pos-trasplante.

Son múltiples los factores de riesgo que se han identificado con la osteoporosis y la incidencia de fracturas tras trasplante: el empleo de glucocorticoides y ciclosporina como inmunosupresores, hipogonadismo, hiperparatiroidismo secundario, déficit de vitamina D, malnutrición, inmovilización, existencia de enfermedad ósea previa (*Maalouf, 2005*).

Los glucocorticoides juegan un papel fundamental en la pérdida de masa ósea tras el trasplante, tanto por un aumento de la osteoclasteogénesis y resorción ósea, como por inhibición de los osteoblastos y disminución de la formación (*Sambrook, 2007*). Es esperable que la terapia a altas dosis, especialmente durante los primeros meses tras el trasplante, junto al uso agudo en situaciones de rechazo contribuyan a la progresiva disminución de la DMO. A este respecto, autores como Ferrari (*Ferrari, 1996*) o Spira (*Spira, 2000*) confirmaban una correlación significativa entre el uso de corticoides tras el

trasplante y una caída de la DMO, pese al aporte de vitamina D y calcio tras el mismo.

Estos resultados les llevaron a concluir que el empleo único de calcio y vitamina D frente a la osteoporosis inducida por GC no era suficiente para la prevención de la pérdida significativa de masa ósea tras el trasplante, siendo necesario el empleo de otras terapias complementarias como los bifosfonatos, cuyo efecto antirresortivo les ha convertido en la terapia de elección para la prevención de la resorción aumentada y la rápida pérdida ósea inducida por GC (*Maalouf, 2005; González-Macias, 2014; NOF, 2014*).

El empleo de tratamiento con bifosfonatos tanto antes como después el trasplante es probablemente una de las razones por las que no hemos podido encontrar una correlación significativa entre el tratamiento con GC con la incidencia de fracturas de nuestra muestra, asociación que tampoco hemos encontrado en relación a otros inmunosupresores. Las únicas diferencias a este respecto fueron observadas en la dosis de ciclosporina durante el periodo postrasplante inmediato, en el que las dosis de la misma eran superiores en el grupo con fracturas, no repitiéndose estas diferencias en los otros periodos de seguimiento. Esto nos llevó a considerar que las dosis administradas no tienen que ser equivalentes con los niveles en sangre, por lo que tras evaluar los niveles sanguíneos, no encontramos asociación de ninguno de los inmunosupresores (CsA, FK506, MMF) con una mayor incidencia de fracturas.

Esta ausencia de asociación entre los niveles de inmunosupresores, y la incidencia de fracturas y la pérdida de masa ósea, ha sido descrita previamente en otros estudios (*Sambrook, 2000; Shane, 1999; Braith, 2007*) todos ellos caracterizados por la administración de algún tipo de bifosfonato + calcio y vitamina D, lo que vendría a confirmar como la administración de tratamiento antirresortivo contribuye a la modificación de la historia natural de la osteoporosis postrasplante.

Aris et al. (*Aris, 2000*) además de confirmar la utilidad de los bifosfonatos pos-trasplante como una terapia segura y efectiva en la mejora del DMO, añadía que los pacientes también podrían haber mejorado la DMO gracias a la ganancia de peso y aumento de la actividad física.

Esta mejora funcional de los pacientes tras el trasplante que les permite ir adaptándose a una vida más activa, podría explicar porque sujetos con mayor grado de discapacidad funcional, pacientes con patología obstructiva, sujetos con grados de disnea 3 y 4, antecedentes de ingreso prolongado y sin actividad habitual fuera de casa, presentaban incrementos significativos de la DMO, superiores a sus homólogos menos afectados, especialmente a nivel lumbar.

Otros factores pretrasplante asociados con valores de DMO y T-score basales peores también presentaban tras el seguimiento significativas mejoras, como es el caso de los pacientes mayores de 50 años, sujetos con gastrectomía, o pacientes que no recibieron tratamiento antirresortivo antes del trasplante, observando en general como aquellos sujetos con peores resultados basales mostraban mayores incrementos de la DMO, especialmente lumbar, respecto a los sujetos con resultados basales en rango de normalidad u osteopenia. Lo que podría coincidir con varios estudios en población general que concluían en una mejor respuesta a tratamiento en aquellos sujetos con T-score de -2,5 o menos (*Blake, 2007*).

La edad es uno de los principales factores de riesgo de osteoporosis y de aparición de fracturas por fragilidad. El adelgazamiento de la cortical ocasionado por el aumento de la resorción ósea de la superficie del endostio, así como el aumento de la porosidad del hueso debido al adelgazamiento y destrucción de las trabéculas, han sido descritos como los principales mecanismos fisiopatológicos implicados (*WHO, 2003*). Aunque esta asociación no había sido descrita en estudios previos, esto puede ser debido a disimilitudes en la edad de nuestra muestra con la de otros estudios. En nuestro caso, nos encontramos ante una cohorte más envejecida que lo descrito previamente en la literatura, por lo que es posible que esta asociación se haya puesto de manifiesto al existir un número suficiente de sujetos con edades superiores a los 50-65 años.

Hemos podido comprobar, que la asociación de la edad con la incidencia de fracturas se mantuvo como factor predictor tras el análisis multivariante, en cuyo modelo final, los factores de riesgo de incidencia de fractura incluían la prevalencia de fractura pre-trasplante **OR=11,30 (IC95%: 1,91-66,88; p=0,008)**,

la edad **OR=1,17 (IC95%=1,00-1,38; p=0,052)**, y el tratamiento con ácido zoledrónico **OR=0,16 (IC95%: 0,03-0,87; p=0,034)**. Aunque estos resultados deben interpretarse con cautela dado el bajo número de eventos y que la estimación del tamaño muestral no se realizó con intenciones predictivas, lo que puede explicar, por un lado, la amplitud de los intervalos de confianza (specialmente en la prevalencia de fracturas), y por otro lado, la pérdida de predicción tras la prueba de validación. Sin embargo, no creemos que sea discutible la relación que estos tres factores tienen con la incidencia de fracturas en el trasplante, ya que su asociación también ha sido descrita en la población general.

Respecto a la presencia de fracturas previas, este factor es considerado como un factor predictivo de riesgo de fracturas incluido en la propia herramienta FRAX para estimación del riesgo de fractura a 10 años en población general, por lo que es comprensible que en pacientes con alteraciones de la calidad ósea, un daño estructural previo facilite la aparición de nuevas fracturas a nivel vertebral. No obstante, también observamos como aquellos pacientes que presentaron fracturas no vertebrales también tenían antecedentes de fractura previa. Este aspecto, tiene implicaciones a la hora de realizar el seguimiento de nuestros pacientes, ya que, conociendo los pacientes con fracturas prevalentes, debemos incrementar la vigilancia de los mismos ante una predisposición a presentar nuevas fracturas, potenciando acciones que reduzcan el riesgo, como es la prevención de caídas o el aprendizaje de métodos de protección de la columna a la hora de manejar cargas. No olvidando también, la importancia de evaluar en que grado, estas fracturas pueden alterar la calidad de vida de los sujetos afectados.

Podemos considerar también, que uso de ácido zoledrónico como fármaco antirresortivo administrado inmediatamente después del trasplante permite ejercer su efecto en las fases más tempranas del trasplante, en donde la agresión ósea es mayor por los niveles más elevados de inmunosupresión, la inmovilización y las posibles complicaciones que pueden seguir al procedimiento quirúrgico, por lo que su acción antirresortiva desempeña un efecto protector de la desmineralización ósea en nuestros pacientes, mejorando el pronóstico pos-trasplante. Llamando la atención como las

situaciones de rechazo tratadas con bolus de corticoides tampoco presentaban asociación con ningún cambio de DMO.

Se debe mencionar, sin embargo, como los episodios de reingreso y cambios en la inmunosupresión se asociaban con mayores incrementos de la DMO. Aunque no encontramos explicación a este comportamiento inusual, podríamos pensar que un seguimiento más estrecho de los pacientes ingresados, que mantienen terapia física tanto en la planta de hospitalización como en sala, junto a modificaciones de la inmunosupresión buscando una optimización de la dosificación del tratamiento podría estar influyendo en estos resultados.

Hemos de hacer referencia también al comportamiento de la DMO tras administración de ácido zoledrónico, en donde observamos que aquellos pacientes que no precisaban tratamiento por tener valores de DMO durante el seguimiento en rango normal, presentaban una mejora significativa en el postrasplante inmediato a nivel lumbar sin cambios entre los 12 meses ni a nivel de DMO femoral. Mientras que aquellos pacientes que precisaron de tratamiento con ácido zoledrónico, la mejoría se produjo tanto a nivel lumbar como femoral siendo el incremento más progresivo.

A esto hemos de añadir la asociación encontrada entre la DMO femoral y la incidencia de fracturas. Aunque la misma se pierde tras ajustar por edad y sexo, quedando excluida del modelo predictivo final, nos lleva a plantear si la afectación del hueso cortical, mucho más prevalente en la cadera que en la columna, puede estar relacionándose más con las alteraciones de la fortaleza ósea y favoreciendo una predisposición a fracturas, lo que podría explicar porque aquellos sujetos a los que no se pudo administrar ácido zoledrónico en la fase pos-trasplante presentan mayor riesgo de fracturas. A este respecto, en un estudio de evaluación de la calidad ósea medida mediante TAC cuantitativo de radio distal, Fisher et al. (Fisher, 2014) describían como los sujetos trasplantados presentaban mayor separación entre las trabéculas y un aumento de la porosidad cortical con respecto a sus homólogos sanos, no encontrando correlación con los hallazgos en la DMO; lo que les llevaba a concluir que los defectos trabeculares, y especialmente, la elevada porosidad

cortical, podría influir más en la microestructura y micro-arquitectura ósea afectando en mayor medida la biomecánica y fortaleza ósea.

Respecto a la DMO lumbar por el contrario, no se encontró una asociación con la incidencia de fracturas, pese a haber ocurrido la mayoría de las mismas a nivel vertebral, lo que pone de manifiesto la existencia de otros factores relacionados con la fortaleza ósea que van más allá de la densidad mineral. A este respecto, un estudio de trasplantados hepáticos tratados con risedronato describía como, pese a presentar una mineralización aumentada asociada al tratamiento antirresortivo con mejoras de la DMO lumbar, está no presentaba correlación con la evaluación de la calidad del hueso trabecular (Trabecular bone score; TBS), no encontrando mejoras en la microestructura ósea (Librizzi, 2016). Es preciso por tanto, evaluar la utilización de otras técnicas diagnósticas que permitan analizar la calidad del hueso más allá de la densidad mineral ósea y que permitan comprobar la existencia de terapias que potencien no sólo la mineralización ósea sino la recuperación de la microestructura trabecular.

F. Evolución de los marcadores de remodelado óseo.

Aunque no está establecido el tratamiento más adecuado en la prevención de fracturas y pérdida de masa ósea tras el trasplante, tratamientos con vitamina D y calcio, y bifosfonatos son la norma cada vez más extendida. Su efecto sobre los marcadores de remodelado óseo permite una monitorización precoz de la efectividad del tratamiento, estimándose que a los tres meses de iniciarse el tratamiento se observa una disminución de los mismos.

En nuestro estudio hemos podido observar una disminución progresiva de los niveles de marcadores de resorción como los β -CTX, siendo estadísticamente significativas a los 6 y 12 meses postrasplante. Respecto a otros marcadores de formación, como la FAO, presentaba un ascenso no significativo en el momento postrasplante, manteniendo niveles estables durante el resto de seguimiento, mientras que los valores de osteocalcina caían significativamente tras el trasplante aumentando posteriormente sin llegar a alcanzar los valores pre trasplante.

Similares hallazgos eran descritos por Aris et al. (Aris, 2000), al observar como los niveles de N-telopéptidos caían respecto a los valores basales en los pacientes tratados con pamidronato, mientras que se mantenían constantes en el grupo control, así como los desoxipiridolinas. Los niveles de osteocalcina caían inmediatamente al trasplante, incrementando dramáticamente tanto en el grupo control como en el tratamiento, mientras que la FAO se mantenía estable todo el seguimiento.

Respecto a los parámetros bioquímicos no hemos encontrado asociaciones significativas entre los mismos y la aparición o no de fractura, a excepción de niveles de vitamina D postrasplante inferiores en el grupo con fractura que se encontraban en el límite de la significación [18,5 (DE=8,4) vs. 22,5 (DE=15,4); $p=0,100$], a lo que se suma como los valores medios de la misma se encontraba en los límites inferiores del rango de normalidad no encontrándose sin embargo correlación entre la vitamina D y la DMO en ningún momento del seguimiento, ni en la incidencia de fracturas.

A este respecto, Shane et al. (Shane, 1999) tampoco encontraban una correlación entre los niveles de metabolitos de vitamina D y PTH y la alta incidencia de fracturas observada pese al tratamiento con calcio, vitamina D y bifosfonatos. Atribuyendo a un probable hiperparatiroidismo secundario la pérdida ósea y aumento de fracturas, especificando como los niveles de calcio sérico disminuidos estaban correlacionados con una mayor pérdida de calcio urinario y con niveles elevados de PTH.

Aunque en nuestro estudio, los niveles de calciuria y calcio sérico se han mantenido en rangos de normalidad, si hemos observado un aumento los niveles de creatinina de forma significativa especialmente en los controles de los 6 y 12 meses, acompañados de reducciones del aclaramiento de creatinina e incrementos en el límite superior de los valores de PTH, esto sugiere una situación de insuficiencia renal progresiva que podría favorecer la aparición de un hiperparatiroidismo secundario, lo que podría explicar por qué las mejoras en la DMO se produjeron en mayor medida tras el trasplante inmediato y no entre los tres y 12 meses.

Este último punto nos lleva a plantearnos, ¿cuáles son las alternativas terapéuticas a las que podemos recurrir en caso de insuficiencia renal en donde la administración de tratamiento con bifosfonatos está contraindicada?, ¿hasta qué punto hemos de mantener la terapia una vez pasada la fase crítica del primer año donde el seguimiento es más intenso?, ¿es esperable que los buenos resultados obtenidos se mantengan en periodos superiores a un año, o una vez reducida la intensidad del seguimiento de estos pacientes o puede producirse una pérdida progresiva que acabe ocasionando un aumento de riesgo?

G. Limitaciones y fortalezas del estudio:

Hemos de considerar entre las limitaciones de nuestro estudio la naturaleza retrospectiva de la recogida de información mediante revisión de historias clínicas; ya que, aunque el seguimiento de los pacientes se hizo de forma prospectiva de acuerdo a un protocolo específico y las variables elegidas para el análisis se escogieron en base a este protocolo, hemos encontrado limitaciones en la recogida de datos con pérdidas de información en el contenido de las historias clínicas. No obstante, se ha intentado compensar ese sesgo mediante la evaluación de otras fuentes de información como la base de datos de trasplante pulmonar de la propia UTP.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio se encuentra en no haber podido estimar el grado de actividad física de los pacientes más allá de confirmar el inicio de la rehabilitación durante la fase I pre-trasplante y la realización de tratamiento de rehabilitación desde el momento del trasplante hasta el alta entre el mes y los tres meses postrasplante. Aunque la aplicación del tratamiento sigue un protocolo estandarizado, es necesario avanzar en el estudio de este segundo componente fundamental en PROGRAMA DE REHABILITACIÓN EN EL TRASPLANTE PULMONAR, que permita evaluar si las posibles diferencias en la intensidad de los ejercicios realizados, la aplicación de cargas y la progresión de los pacientes se asocia también con los cambios observados en la DMO y en su localización.

Somos también conscientes de la ausencia de grupo control en el estudio, no obstante, creemos que una de las fortalezas principales de este estudio es

precisamente que este trabajo refleja la práctica clínica habitual, demostrando que la implantación de un programa protocolizado de seguimiento y tratamiento desde antes del trasplante puede presentar importantes mejoras en la calidad de la asistencia de nuestros pacientes.

VI. CONCLUSIONES

1. Tras aplicación de un protocolo de prevención y tratamiento de la osteoporosis, dentro de un programa de rehabilitación de trasplante pulmonar antes y después del trasplante, se han observado ganancias de la masa ósea en columna lumbar y femoral a los 3 meses y 12 meses pos-trasplante.
2. La incidencia de fractura pos-trasplante encontrada en nuestro estudio es menor de la descrita en la literatura.
3. El acondicionamiento físico mediante la rehabilitación pre-trasplante (incluyendo terapia ocupacional, fisioterapia respiratoria, reentrenamiento al esfuerzo, potenciación de MMSS, reeducación postural y elongaciones), así como las mejoras desde el punto de vista nutricional y farmacológico (con suplementos de Calcio + vitamina D y empleo de bifosfonatos orales), contribuyen a una mejora de la salud ósea de los pacientes antes de la intervención, preparándoles para afrontar el estrés, desde el punto de vista óseo, que el trasplante supone.
4. Existe un alto porcentaje de fracturas que pueden pasar desapercibidas desde el punto de vista clínico, y con independencia de la edad y del tratamiento farmacológico constituir un factor de riesgo para la aparición de nuevas fracturas.
5. Observamos una elevada prevalencia de osteopenia y osteoporosis entre los pacientes candidatos a trasplante pulmonar, con diferencias significativas entre las enfermedades remitidas, siendo especialmente prevalente entre los pacientes candidatos con patología obstructiva (EPOC).
6. Factores relacionados con el estado funcional del paciente como el grado de disnea y el porcentaje predicho del VEF₁, el IMC y el consumo abusivo de alcohol se asocian de forma significativa con los valores de la densidad mineral ósea pre-trasplante.
7. La ausencia de asociación entre la masa ósea y la incidencia de fracturas implica la necesidad de avanzar en el estudio sobre los factores relacionados con la fortaleza ósea más allá de la densidad mineral, siendo preciso ampliar el conocimiento del papel de la actividad física en la osteogénesis y mejora de la microestructura ósea.
8. Nuevos retos se plantean en el seguimiento a largo plazo frente a la aparición de complicaciones como la insuficiencia renal y el hiperparatiroidismo secundario que limitan el abanico terapéutico a emplear.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS). International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 277-304
2. Arcasoy SM, Wilt J. Medical complications after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 508-20
3. Arenas-de Larriva MS, Vaquero-Barrios JM, Redel-Montero J, Santos-Luna F. Bone mineral density in lung transplant candidates. *Transplant Proc*. 2010; 42: 3208-10
4. Aringer M, Kiener HP, Koeller MD, Artemiou O, Zuckermann A, Wieselthaler G, et al. High turnover bone disease following lung transplantation. *Bone*. 1998; 23: 485-88.
5. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA. Severe Osteoporosis Before and After Lung Transplantation. *Chest*. 1996; 109:1176-83
6. Aris RM, Lester GE, Renner JB, Winders A, Denene Blackwood A, Lark RK, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 941-46
7. Atamaz F, Hepguler S, Akyildiz M, Karasu Z, Kilic M. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. *Osteoporos Int*. 2006; 17:942-9
8. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-17
9. Aubin JE, Lian JB, Stein GS. Formación de hueso: maduración y actividades funcionales de las células de la estirpe osteoblástica. In: Favus MJ. (eds) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Edition. Spanish edition. Medical Trends.S.L. Barcelona. 2007: 23-35
10. Belperio JA, Weigt SS, Fishbein MC, Lynch JP. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 108-21
11. Bérard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the Effectiveness of Physical Activity for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int*. 1997; 7: 331-37
12. Black D, Rosen CJ. Bifosfonatos para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. In: Favus MJ. (eds) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Edition. Spanish edition. Medical Trends.S.L. Barcelona. 2007: 335-42
13. Blake GM, Fogelman I. Bone densitometry and fracture risk prediction. *Eur J Nucl Med*. 2004; 31:785-86
14. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom*. 2007;10:102-10
15. Bodingbauer M, Wekerle T, Pakrah B, Roschger P, Peck-Radosavljevic M, Silberhumer G, et al. Prophylactic bisphosphonate treatment prevents bone fractures after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Jul;7(7):1763-69
16. Bolam KA, van Uffelen JG, Taaffe DR. The effect of physical exercise on bone

- density in middle-aged and older men: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2013; 24:2749-62
17. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex.* 2009;51:S5-17
 18. Braith RW, Conner JA, Fulton MN, Lisor CF, Casey DP, Howe KS, et al. Comparison of alendronate vs alendronate plus mechanical loading as prophylaxis for osteoporosis in lung transplant recipients: a pilot study. *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 132-37.
 19. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda J, Walker T, Hill JA. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 1082-90
 20. Breslau N. Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behav Genet.* 1995; 25: 95-101.
 21. Bringham FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Metabolismo óseo y mineral en salud y enfermedad. In: Kasper D. (eds) Harrison. Principios de Medicina Interna, 19 Edition. (Spanish online edition). MCRAW-Hill Interamericana Editores, S.A. 2016; Capítulo 423.
 22. Cahill BC, O'Rourke MK, Parker S, Stringham JC, Karwande SV, Knecht TP. Prevention of bone loss and fracture after lung transplantation: a pilot study. *Transplantation.* 2001; 72: 1251-55
 23. Celli BR, MacNee W, Agusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23: 932-46
 24. Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 843-51
 25. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1919-32
 26. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporosis Int.* 2003; 14: 617-30.
 27. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilney NL, Carpenter CB, Strom TB. Cyclosporine: A new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 667-82
 28. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, De La Torre M, et al. Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49: 70-8
 29. Coll-Torres E. Protocolo de tratamiento del donante multiorgánico para el incremento de la donación pulmonar. Estudio multicéntrico nacional. Tesis doctoral. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. 2015.
 30. Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 337-47
 31. Cooper JD. The Evolution of Techniques and Indications for Lung Transplantation.

- Ann Surg. 1990; 212: 249-55
32. Corbeto M, Barceló M, De Agustín JJ, Juverdeanu R, Farietta S. Preliminary data from osteoporosis study in lung transplantation patients in Vall D'hebron hospital. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 1202.
 33. Criterios de planificación de trasplantes. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Diciembre 3, 2012. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosdeConsenso.aspx>
Última consulta: 21/06/2016
 34. Curtis E, Litwic A, Cooper C, Dennison E. Determinants of muscle and bone aging. J Cell Physiol. 2015; 230: 2618-25
 35. Cusano NE. Skeletal Effects of Smoking. Curr Osteoporos Rep. 2015;13: 302-9
 36. Davis P, Drumm M, Konstan MW. Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154:1229-56
 37. De Meester J, Smits JMA, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. J Heart Lung Transplant. 2001; 20:518-24
 38. de Pablo A, Juarros L, Jodra S, Pérez V, López E, González O, et al. Analysis of patients referred to a lung transplantation unit. Transplant Proc. 2013; 45: 2351-56
 39. Dempster DW. Anatomía y funciones del esqueleto adulto. In: Favus MJ. (eds) Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Sixth Edition. Spanish edition. Medical Trends.S.L. Barcelona. 2007: 8-13
 40. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013; 22: 58-65
 41. Didsbury M, McGee RG, Tong A, Craig JC, Chapman JR, Chadban S, et al. Exercise Training in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation. 2013; 95: 679-87
 42. Ensrud KE, Schousboe JT. Clinical practice. Vertebral fractures. N Engl J Med. 2011; 364: 1634-42
 43. European Food Safety Authority (EFSA) Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Panel. Scientific opinion on dietary reference values for calcium. EFSA Journal. 2015;13: 4101
 44. European Food Safety Authority (EFSA) Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Panel. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. EFSA Journal. 2016; 14: 4547
 45. Farrell PM, Rosestein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cuttig GR, et al. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. J Pediatr. 2008; 153: S4-S14
 46. Favus MJ, Bushinsky DA, Lemman J. Regulación del calcio, magnesio y metabolismo del fosfato. In: Favus MJ. (eds) Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Sixth Edition. Spanish edition. Medical Trends.S.L. Barcelona. 2007: 91-101

47. Ferrari SL, Nicod LP, Hamacher J, Spiliopoulos A, Slosman DO, Rochat T, et al. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. *Eur Respir J*. 1996; 9: 2378-82.
48. Findlay DM, Sexton PM, Martin TJ. Calcitonin. In: Jameson JL (eds) *Endocrinology: Adult and Pediatric*, Vol 2. Seventh Edition. Saunders, Philadelphia, PA, USA. 2010: 1004-1017.e5
49. Fischer L, Valentinič A, DiFranco MD, Schueller-Weidekamm C, Kienzl D, Resch H, et al. High-resolution peripheral quantitative CT imaging: Cortical porosity, poor trabecular bone microarchitecture, and low bone strength in lung transplant recipients. *Radiology*. 2015; 274: 473-81
50. Gaddini GW, Turner RT, Grant KA, Iwaniec UT. Alcohol: A Simple Nutrient with Complex Actions on Bone in the Adult Skeleton. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016; 40: 657-71
51. García-Río F, Calleb M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:388-401
52. Gehron-Robey P, Boskey AL. Matriz extracelular y biomineralización del hueso. In: Favus MJ. (eds) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Edition. Spanish edition. Medical Trends.S.L. Barcelona. 2007: 14-21
53. Gilfraguas L, Guadalix S, Martínez G, Jodar E, Vara J, Gomez-Sanchez MA, et al. Bone loss after heart transplant: effect of alendronate, etidronate, calcitonin, and calcium plus vitamin D3. *Prog Transplant*. 2012 ;22: 237-43
54. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2006. Disponible en : http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf
Último consulta: 22/06/2016
55. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Disponible en : <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016>
Último consulta: 22/06/2016
56. González-Macías J, Comité de Expertos de la Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (3ª versión actualizada). 2014. Disponible en: http://www.seiommm.org/uploads/sfMedia/guia-seiommm_v4_2014_c.pdf
Última consulta: 06/10/2016
57. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp*. 2015;215: 515-26
58. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir*

- J. 2009; 34: 209-18
59. Guadalix S, Martínez-Díaz-Guerra G, Lora D, Vargas C, Gómez-Juaristi M, Cobaleda B, et al. Effect of early risedronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers after liver transplantation: a prospective single-center study. *Transpl Int.* 2011; 24: 657-65
 60. Guadalix-Iglesias S. Metabolismo óseo en trasplantados hepáticos con baja masa ósea. Efectos del tratamiento con bisfosfonatos sobre los marcadores del remodelado y la densidad mineral ósea. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de medicina. 2009. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/11549/1/T32222.pdf>
Última consulta: 29/01/2017
 61. Hardy JD. The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man (1964). *Transplant Proc.* 1999; 31: 25-9
 62. Hariman A, Alex C, Heroux A, Camacho P. Incidence of fractures after cardiac and lung transplantation: a single center experience. *J Osteoporos.* 2014; 2014: 573041
 63. Harrison RA, Siminoski K, Vethanayagam D, Majumdar SR. Osteoporosis-related kyphosis and impairments in pulmonary function: a systematic review. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 447-57
 64. Henderson K, Eisman J, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P, et al. Protective effect of short-term calcitriol or cyclical etidronate on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 565-71
 65. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: D42-50
 66. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009; 19: 73-78.
 67. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 201; 7: CD000333
 68. Jastrzebski D, Lutogniewska W, Ochman M, Margas A, Kowalski K, Wyrwol J, et al. Osteoporosis in patients referred for lung transplantation. *Eur J Med Res.* 2010; 15: 68-71
 69. Juarros-Monteagudo L, Ramos-Solchaga M, Guadalix-Iglesias S. Papel de la rehabilitación en el trasplante pulmonar. In: Gámez-García P, Laporta-Hernández R. (eds) *Trasplante pulmonar. Monografías neumomadrid. Volúmen XX.* Ergon. Madrid. 2012:21-34
 70. Juarros-Montegudo L. Calidad de vida relacionada con la salud en trasplantados pulmonares. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. 2015.
 71. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström, McCloskey E. FRAX and its application to clinical practice. *Bone.* 2009; 44: 734-43
 72. Kaphalia L, Calhoun WJ. Alcoholic Lung Injury: Metabolic, Biochemical and

- Immunological Aspects. *Toxicol Lett.* 2013; 222: 171-9
73. Korom S, Boehler A, Weder W. Immunosuppressive therapy in lung transplantation: state of the art. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35: 1045-55
74. Kotloff RM, Ahya VN. Medical complications of lung transplantation. *Eur Respir J.* 2004; 23: 334-42
75. Kovac D, Lindic J, Kandus A, Bren AF. Prevention of bone loss in kidney graft recipients. *Transplant Proc.* 2001; 33:1144-45
76. Kreis-Esmendi G. Factores de riesgo de mortalidad precoz del Trasplante Pulmonar. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Cirugía. 2006. Disponible en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4292/gkelde1.pdf?sequence=1>
Última consulta: 27/12/2016
77. Lakey WC, Spratt S, Vinson EN, Gesty-Palmer D, Weber T, Palmer S. Osteoporosis in lung transplant candidates compared to matched healthy controls. *Clin Transplant.* 2011; 25: 426-35
78. Lan GB, Xie XB, Peng LK, Liu L, Song L, Dai HL. Current Status of Research on Osteoporosis after Solid Organ Transplantation: Pathogenesis and Management. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 413169.
79. Langer RM, Vladimir P, Demikhov, a Pioneer of Organ Transplantation. *Transplant Proc.* 2011; 43: 1221-22
80. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ.* 1997; 315: 841-46
81. Leal S, Sacanell J, Riera J, Masclans JR, Rello J. Early postoperative management of lung transplantation. *Minerva Anesthesiol.* 2014; 80:1234-45
82. Ley 12/2001 de 21 de diciembre, de Ordenación Sanitaria de la Comunidad de Madrid. S.G.T de la Consejería de Presidencia, Justicia y Portavocía del Gobierno Comunidad de Madrid. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2002/BOE-A-2002-4375-consolidado.pdf>
Última consulta: 25/01/2017
83. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado (Abril 29, 1986). Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1986-10499
Última consulta: 22/01/2017
84. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado (Mayo 29, 2003). Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2003-10715>
Última consulta: 22/01/2017
85. Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y trasplante de órganos. Madrid: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado (Noviembre 6, 1979). Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1979-26445>
Última consulta: 22/01/2017

86. Ley 6/2009, de 16 de noviembre, de Libertad de Elección en la Sanidad de la Comunidad de Madrid. S.G.T de la Consejería de Presidencia, Justicia y Portavocía del Gobierno Comunidad de Madrid. Disponible en:
<https://www.boe.es/buscar/pdf/2010/BOE-A-2010-2187-consolidado.pdf>
Última consulta: 25/01/2017
87. Librizzi MS, Guadalix S, Martínez-Díaz Guerra G, Allo G, Lora D, Jimenez C, et al. Trabecular bone score in patients with liver transplants after 1 year of risedronate treatment. *Transpl Int*. 2016; 29: 331-37
88. López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Delgado L. Alcoholic liver disease and changes in bone mineral density. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013; 105: 609-21.
89. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34:1244-54
90. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after Solid Organ Transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2456-65
91. Martin KJ, Al-Aly Z, Gonzalez EA. Osteodistrofia renal. In: Favus MJ. (eds) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Edition. Spanish edition. Medical Trends S.L. Barcelona. 2007: 438-447
92. Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 54-65.
93. Matesanz R, Domínguez-Gil B, Coll E, de la Rosa G, Marazuela R. Spanish experience as a leading country: What kinds of measures were taken? *Transpl Int*. 2011; 24: 333-43
94. Matesanz R. *El Modelo Español de Coordinación y Trasplantes*. 2º edición. 2008. Grupo Aula Médica S.L. ISBN: 978-84-7885-456-1. Disponible en:
<http://www.ont.es/publicaciones/Documents/modeloespanol.pdf>
Última consulta: 15/06/2016
95. McCartney JG, Meyer KC. Optimizing post-transplant outcomes in lung transplantation. *Expert Rev Resp Med*. 2008; 2: 183-99
96. Memoria 2015. Hospital Universitario Doce de Octubre. 2015. Disponible en:
http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142398954308&pagename=Hospital12Octubre%2FPages%2FH12O_contenidoFinal
Última consulta: 30/01/2017
97. Memoria de Actividad. 6. Trasplante Pulmonar. Organización nacional de Trasplantes (ONT). 2015. Disponible en:
<http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
Última consulta: 27/12/2016
98. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173: R131-51
99. Mitchell MJ, Baz MA, Fulton MN, Lisor CF, Braith RW. Resistance training prevents

- vertebral osteoporosis in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2003; 76: 557-62
100. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2014.
 101. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2014; 97: 940-5
 102. Nel JD, Epstein S. Metabolic Bone Disease in the Post-transplant Population Preventative and Therapeutic Measures. *Med Clin N Am*. 2016; 100: 569-86
 103. O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest*. 2008; 134: 815-23
 104. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literatura review with meta-analysis. *Calcif Tissue Inte*. 2010; 86:1-7
 105. Perrot M, Chernenko S, Waddell TK, Shargall Y, Pierre AF, Hutcheon M, et al. Role of Lung Transplantation in the Treatment of Bronchogenic Carcinomas for Patients With End-StagePulmonary Disease. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 4351-6
 106. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop*. 2016; 7: 171-81
 107. Qin YX, Hu M. Mechanotransduction in musculoskeletal tissue regeneration: effects of fluid flow, loading, and cellular-molecular pathways. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 863421
 108. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 788-824
 109. Ramos-Solchaga M, Abad-Fernandez C, Juarros-Monteagudo L, Muñoz-cabello L, Urbez-Mir MR, Vazquez-Arce i. recomendaciones SORCAR. Rehabilitación en el trasplante pulmonar. *Rehabilitación*. 2016;50:173-86
 110. Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado (Noviembre 11, 2006). Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2006-19626>
Última consulta: 22/01/2017
 111. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med*. 1982; 306: 557-64
 112. Relación de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. MSSSI. (Mayo 6, 2016) Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/09mayo2016listaCSUR.pdf>
Última consulta: 30/01/2017

113. Rodríguez Portal JA. Fibrosis pulmonar idiopática: retos en el diagnóstico y ventajas de un abordaje multidisciplinar. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2015;2:1-6
114. Roman A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM, et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 303-9
115. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 53-8
116. Ross FP. Biología osteoclástica y resorción ósea. In: Favus MJ. (eds) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Edition. Spanish edition. Medical Trends.S.L. Barcelona. 2007: 36-42
117. Rubin C, Rubin J. Biomecánica y mecanobiología del hueso. In: Favus MJ. (eds) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Edition. Spanish edition. Medical Trends.S.L. Barcelona. 2007: 43-50
118. Ruiz-Mezcua JR. Estudio predictivo de la osteoporosis. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. Madrid. 1996. Disponible en: <http://biblioteca.ucm.es/tesis/19911996/D/0/D0072701.pdf>
Última consulta: 25/01/2017
119. Sambrook P, Henderson NK, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P, et al. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res*. 2000; 15: 1818-24
120. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006; 367:2010-18.
121. Sambrook PN. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. In: Favus MJ. (eds) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Edition. Spanish edition. Medical Trends.S.L. Barcelona. 2007: 361-68
122. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 79-93
123. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom*. 2013; 16: 455-66
124. Schuurmans MM, Benden C, Inci I. Practical approach to early postoperative management of lung transplant recipients. *Swiss Med Wkly*. 2013; 143: w13773
125. Schwarz C, Mitterbauer C, Heinze G, Woloszczuk W, Haas M, Oberbauer R. Nonsustained effect of short-term bisphosphonate therapy on bone turnover three years after renal transplantation. *Kidney Int*. 2004; 65: 304-9
126. Secreto FJ, Monroe DG, Spelsberg TC. Esteroides y receptores gonadales. In: Favus MJ. (eds) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Edition. Spanish edition. Medical Trends.S.L. Barcelona. 2007: 102-9
127. Seiler A, Klaghofer R, Ture M, Komossa K, Martin-Soelch C, Jenewein J. A systematic review of health-related quality of life and psychological outcomes after lung

- transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 195-202
128. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, Addezzo V, Donovan D, McGregor C, et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation*. 1999; 68: 220-27
 129. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D34-41
 130. Sleiman C, Mal H, Andreassian B, Pariente R. Single-Lung Transplantation in Pulmonary Emphysema. *N Engl J Med* 1990; 323: 551-52
 131. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest*. 2000; 117: 476–81
 132. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36: 937-96
 133. Stein EM, Ortiz D, Jin Z, McMahon DJ, Shane E. Prevention of fractures after solid organ transplantation: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 3457-65
 134. Stein EM, Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporos Int*. 2011;22: 2107-18
 135. Studer SM, Levy RD, McNeil K, Orens JB. Lung transplant outcomes: a review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness. *Eur Respir J* 2004; 24: 674-85
 136. Sutter SA, Stein EM. The Skeletal Effects of Inhaled Glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep*. 2016; 14: 106-13
 137. Torres-Sánchez I, Valenza MC, Carrasco F, Cabrera-Martos I, Valenza-Demet G, Cano-Capellaci M. Endocrinometabolic disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr Hosp*. 2013; 28: 1022-30
 138. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 733-48
 139. Trombetti A, Gerbase MW, Spiliopoulos A, Slosman DO, Nicod LP, Rizzoli R. Bone mineral density in lung-transplant recipients before and after graft: prevention of lumbar spine post-transplantation-accelerated bone loss by pamidronate. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19: 736-43
 140. Tschopp O, Boehler A, Speich R, Weder W, Seifert B, Russi EW, et al. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. *Am J Transplant*. 2002; 2: 167-72
 141. Unidad de Trasplante Pulmonar (TxP-HU12X). Actividad de la Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital 12 de Octubre entre el 1 de octubre de 2008 y 1 de enero de 2015. Disponible en: http://www.mbeneumologia.org/mbe/TxP-H12X/ene_2014/Memoria_de_actividades_de_Unidad_de_Trasplante_pulmonar_2014.pdf

Última consulta: 30/01/2017

142. Van Staa T, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000
143. Vasiliadis HM, Collet JP, Penrod JR, Ferraro P, Poirier C. A cost-effectiveness and cost-utility study of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005; 24: 1275-83
144. Wang TK, O'Sullivan S, Gamble GD, Ruygrok PN. Bone density in heart or lung transplant recipients--a longitudinal study. *Transplant Proc*. 2013; 45: 2357-65
145. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 -An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34: 1-15
146. Westenfeld R, Schlieper G, Wöltje M, Gawlik A, Brandenburg V, Rutkowski P, et al. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis--implications for post-transplantation bone disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 4115-23
147. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000: Geneva, Switzerland). Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. WHO technical report series; 921. Geneva. 2003
148. Wickerson L, Mathur S, Brooks D. Exercise training after lung transplantation: A systematic review. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 497-503
149. Wickerson L, Rozenberg D, Janaudis-Ferreira T, Deliva R, Lo V, Beauchamp G, et al. Physical rehabilitation for lung transplant candidates and recipients: An evidence-informed clinical approach. *World J Transplant*. 2016; 6: 517-31
150. Winsloe C, Earl S, Dennison EM, Cooper C, Harvey NC. Early life factors in the pathogenesis of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2009; 7: 140-4
151. Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49: 343-53
152. Yan W, Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases. *Front Med*. 2013; 7: 81-90
153. Yusen R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2014; Focus Theme: Retransplantation. *Journal Heart Lung Transplant* 2014;33: 1009-24
154. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35: 1170-84

VIII. ANEXOS

Anexo I. PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR

De acuerdo al PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR se valora cada caso individualmente, presentándolo en sesión clínica conjunta donde todos los miembros de la UTP-HU12O deciden su aceptación o inclusión, siguiendo 3 etapas de evaluación ([Figura 14](#)).

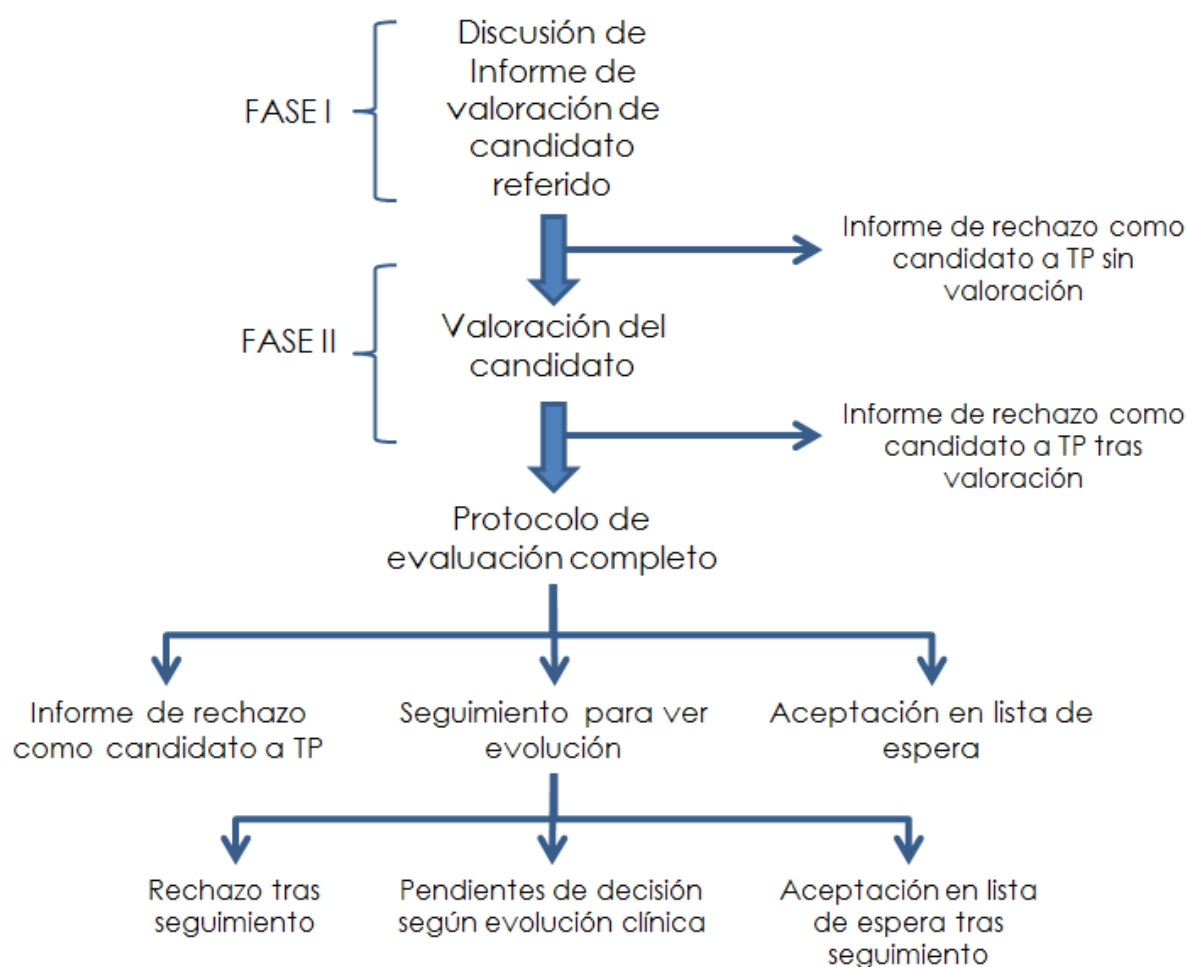


Figura 40: Diagrama de seguimiento de pacientes candidatos de acuerdo al PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR de la UTP-HU12O. (Fuente modificada de: de Pablo, 2013)

Los estudios necesarios para la evaluación del paciente como candidato a TP incluyen estudio analítico básico y específico, pruebas de función pulmonar y cardiológica, pruebas de imagen y evaluación clínica individual ([Tabla 39](#)).

Tabla 39: Estudio de valoración pacientes candidatos a TP de acuerdo al PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR de la UTP-HU120. (Fuente: de Pablo, 13)

PROTOCOLO DE VALORACIÓN DE LOS CANDIDATOS
Estudio analítico completo
Hemograma, bioquímica, coagulación, grupo sanguíneo, cuantificación de inmunoglobulinas, remodelado óseo, anticuerpos antieritrocitarios, PSA en caso de varones, aclaramiento de creatinina y calcio en orina de 24h.
Estudio HLA y anticuerpos citotóxicos.
Estudio microbiológico
Determinación del Mantoux y efecto booster.
Cultivo de esputo de bacterias, hongos y micobacterias.
Estudio serológico completo CMV; VHS; VVZ; VEB; virus de hepatitis A, B y C; VIH; toxoplasma; rubéola y sífilis.
Estudio de función pulmonar
Espirometría forzada tras broncodilatador, pletismografía y difusión; Gasometría arterial basal o con oxigenoterapia.
Test de caminar 6 minutos.
Pruebas de imagen
Radiografía de tórax y TACAR torácico con contraste intravenoso si no se dispone de previos o no es reciente (<3 meses).
Gammagrafía de ventilación/perfusión con cuantificación de cada pulmón.
Densitometría ósea.
Radiografía de columna dorsal y lumbar antero-posterior y lateral.
Evaluación cardiológica
ECG y ecocardiograma bidimensional.
Cateterismo cardiaco y arteriografía coronaria de acuerdo a la edad, comorbilidades, síntomas sugerentes de cardiopatía, o resultados ecocardiográficos.
Vacunación
Gripe; neumococo; tétanos-difteria; Haemophilus influenzae tipo b; hepatitis A y B
Evaluación clínica
Neumología
Cirugía torácica
Anestesia
Psiquiatría
Rehabilitación
Otros estudios
Evaluación dental
Evaluación ginecológica en mujeres mayores de 50 años
Evaluación por Unidad de infecciosas (candidatos inmigrantes)
Estudio ERGE (manometría y pH-metría) si antecedentes o sintomatología

PSA: Antígeno Prostático Específico; HLA: Antígeno Leucocitario Humano; CMV: Citomegalovirus; VHS: Virus Herpes Simple; VVZ: Virus Varicela Zoster; VEB: virus de Epstein Barr; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; TACAR: Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución; ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.

Desde el momento de su inclusión en la lista de espera, el paciente es evaluado bimensual o trimestralmente en la consulta de neumología TP y sigue el Programa de Rehabilitación con revisiones médicas trimestrales en consultas de Rehabilitación. Ingresando en el Servicio de Neumología del HU12O en caso de agudización que requiera ingreso, informando al resto de servicios para la evaluación diaria del paciente y toma de decisiones respecto a su situación en lista de espera.

En el momento del trasplante la colaboración entre los distintos equipos de trasplante participantes es fundamental, requiriendo una coordinación que será llevado a cabo por la Enfermera de Coordinación de trasplantes.

Una vez avisado el receptor, este acudirá en menos de 2 horas a la urgencia del HU12O donde se aplicarán las medidas establecidas en los protocolos *CÓDIGO TRASPLANTE* y *VALORACIÓN AL INGRESO Y PREPARACIÓN PREOPERATORIA DEL RECEPTOR*.

Tras el trasplante, el paciente permanecerá en la Unidad de Reanimación para la vigilancia de los parámetros hemodinámicos y respiratorios, así como el tratamiento de las potenciales complicaciones postoperatorias hasta su traslado a la planta de Cirugía Torácica donde se mantendrán las adecuadas medidas de aislamiento para proteger al paciente de posibles infecciones, además de abordarse las posibles complicaciones que ocurran durante su ingreso.

Durante el ingreso en hospitalización se instruirá al paciente en cuidados de higiene, alimentación, administración de fármacos inmunosupresores, uso de nebulizadores, y manejo del equipo domiciliario de espirometría, con el objetivo de garantizar que el paciente conozca y realice correctamente las recomendaciones antes del alta. A su vez, se ajustarán los fármacos inmunosupresores [inducción con basiliximad y mantenimiento con combinación de tres fármacos: Ciclosporina o Tacrólimus, Azatioprina o Micofenolato y esteroides ([Tabla 40](#))], introduciéndose la profilaxis de rechazo crónico con azitromicina 250 mg (3 días en semana) al mes pos-trasplante,

junto a la profilaxis de infecciones, profilaxis de osteoporosis (ácido zoledrónico i.v. 5 mg tras administración previa de carbonato cálcico y vitamina D), protección gástrica y otros tratamientos de acuerdo a su evolución clínica.

En caso de rechazo se administra un choque de esteroides a dosis de 10 a 15 mg/kg/día (500 a 1000 mg/día) en una única dosis i.v. durante 3 días consecutivos. El cuarto día se administra 1 mg/kg/día de prednisona y desde entonces se disminuye en unas 2 semanas hasta la dosis previa que tuviese el paciente.

Tabla 40: Dosis y niveles deseables para el manejo de los diferentes inmunosupresores de acuerdo al PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR de la UTP-HU120.

FÁRMACO	DOSIS	NIVELES DESEABLES
Anticuerpos monoclonales frente a IL-2		
<i>Basiliximab (Simulect®)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Primeras 6 horas: 20 mg i.v. – 4º día: 20 mg i.v. 	
Corticoides		
<i>Metilprednisolona (Solu Moderín®)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – 1º día: 100 mg/12h. – 2º día: 100 mg/24h. – 3 - 4 días: 1 mg/kg/24h. – 5 días – 3 meses: 0,5 mg/kg/24h. – > 3 meses: pauta descendente. 	
Inhibidores de la calcineurina		
<i>CsA (Sandimun Neoral®)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – 250 mg/12h hasta alcanzar dosis de 5 mg/kg/12h (ajustado por niveles y función renal; Creatinina <1,5mg/dl) 	0 - 3 meses: 300-350 ng/ml 3 - 6 meses: 250-300 ng/ml 6 - 12 meses: 250-280 ng/ml 1 - 2 años: 150-250 ng/ml 2 - 3 años: 150-200 ng/ml
<i>FK 506 (Modigraf®, Prograf®, Advagraf®)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – 0,1-0,3 mg/kg/24h 	0-6 meses: 10-15 ng/ml >6 meses: 5-10 ng/ml
Bloqueantes de la síntesis de ácidos nucleicos		
<i>Ácido micofenólico (CellCept®, Myfortic®)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – 1-1,5 g/12h (ajuste según hemograma) 	2-5 µg/ml Disminuir a la mitad si: <ul style="list-style-type: none"> – plaquetas <90x10³/µL o – leucocitos <5x10³/µL Suspender si: <ul style="list-style-type: none"> – plaquetas <60x10³/µL o – leucocitos <3x10³/µL
<i>Aza (Imurel®)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – 2 mg/kg/24h (ajuste según 	Disminuir a la mitad si:

hemograma)	<ul style="list-style-type: none"> – plaquetas $<90 \times 10^3/\mu\text{L}$ o – leucocitos $<5 \times 10^3/\mu\text{L}$ Suspendir si: <ul style="list-style-type: none"> – plaquetas $<60 \times 10^3/\mu\text{L}$ o – leucocitos $<3 \times 10^3/\mu\text{L}$
Inhibidores de la mTOR	
Sirólimus (Rapamicina®)	<ul style="list-style-type: none"> – 1^{er} día: 6 mg/24h – Después: 2 mg/24h
Everólimus (Certicán®)	<ul style="list-style-type: none"> – 750 mg/12h (reducir la CsA al 50%) 5-10 ng/ml (contraindicado antes del 3 ^{er} mes)

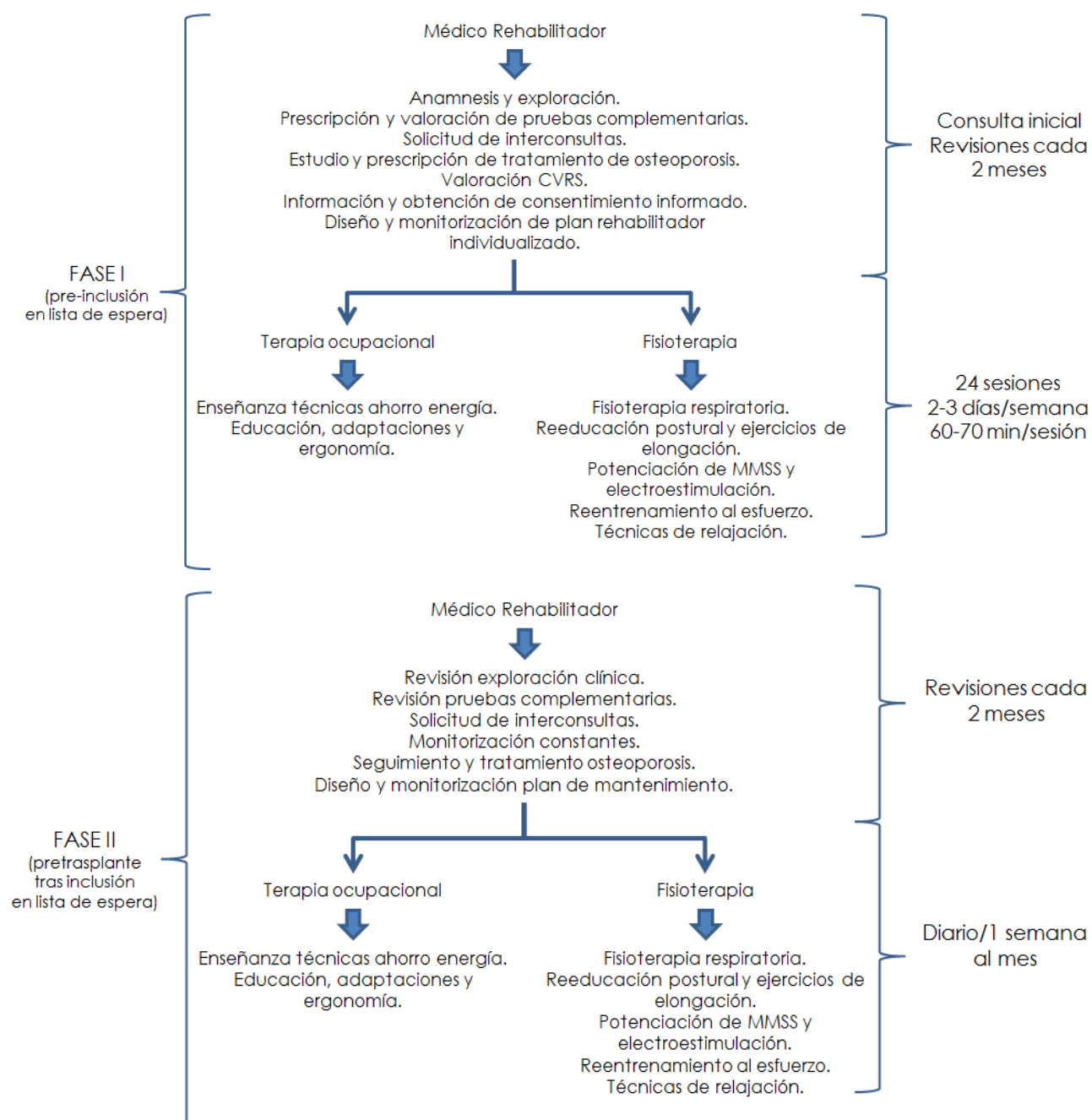
CsA: Ciclosporina A; FK506: Tacrólimus; MMF: Micofenolato mofetil; Aza: Azatioprina; mTOR: Mammalian target of rapamycin inhibitors.

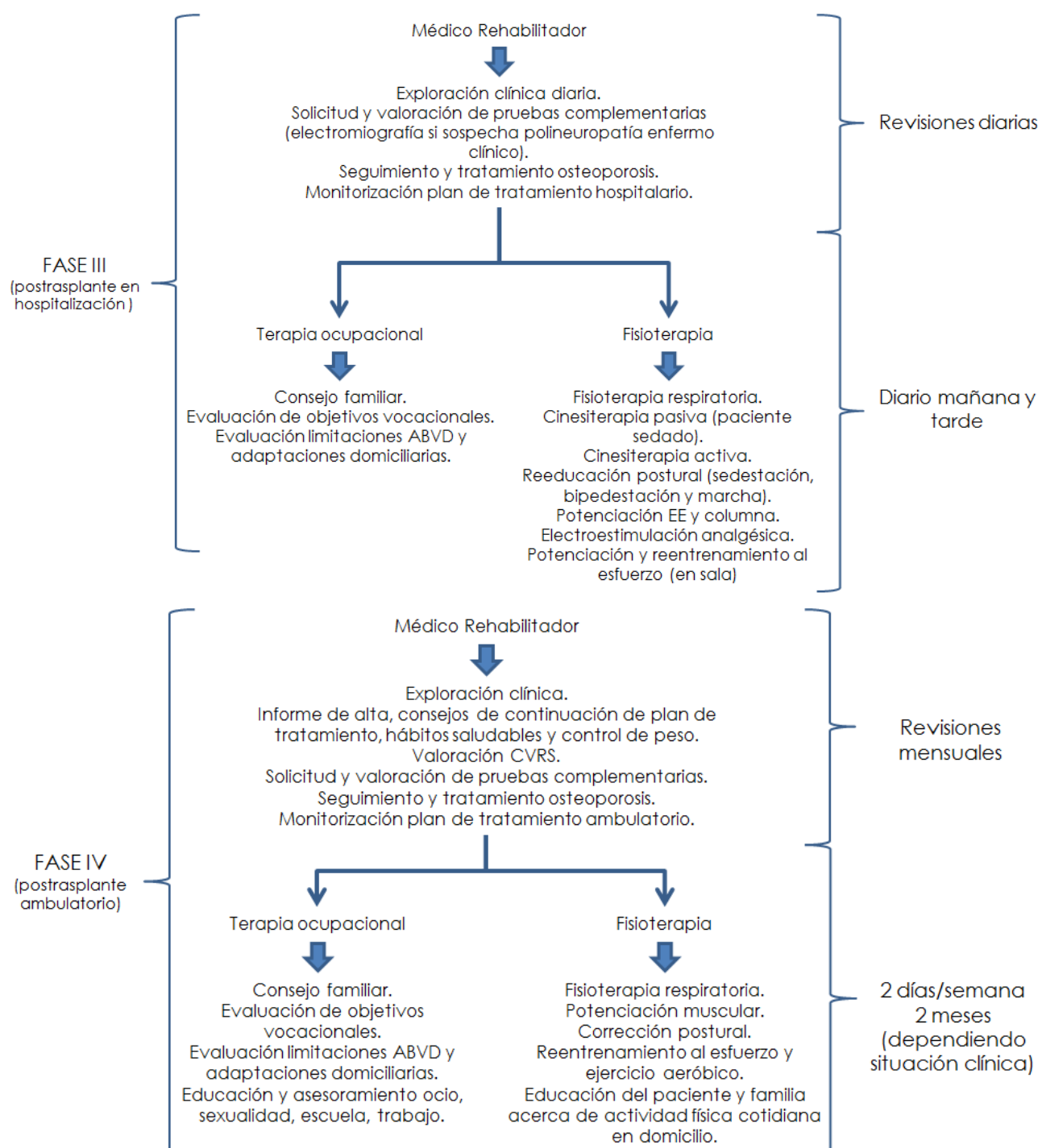
Antes del alta hospitalaria se obtendrá un estudio de los niveles estables de inmunosupresión y estudio funcional [espirometría, fracción de óxido nítrico exhalada (FENO) y gasometría arterial basal].

En el primer mes pos-trasplante se realizará una gammagrafía sola de perfusión, TAC torácico con contraste, broncoscopia y ecocardiograma en caso de hipertensión pulmonar pre-trasplante, con controles ambulatorios periódicos por parte del Neumólogo, Cirujano y Rehabilitador.

Anexo II. PROGRAMA DE REHABILITACIÓN DEL TRASPLANTE PULMONAR

El PROGRAMA DE REHABILITACIÓN EN EL TRASPLANTE PULMONAR consta de cuatro fases de seguimiento (Juarros-Monteagudo, 2012)(Figura 41).





CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud; MMSS: Miembros superiores; ABVD: Actividades Básicas Vida Diaria; EE: Extremidades.

Figura 41: Diagrama temporal de la valoración y tratamiento rehabilitador de candidatos y receptores de TP.

La evaluación por parte del Médico Rehabilitador ([Tabla 41](#)) es fundamental durante todo el programa, incluyendo la valoración de la situación clínica que motiva la discapacidad del paciente en el pre y post trasplante, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la reserva

musculo-esquelética y el estudio de la osteoporosis; con el fin de prescribir un programa de tratamiento individualizado y adaptado en cada momento a la evolución del paciente y las potenciales complicaciones que puedan aparecer.

Tabla 41: Estudio en la consulta médica de Rehabilitación para valoración del estado funcional y discapacidad paciente.

PROTOCOLO DE VALORACIÓN POR REHABILITACIÓN
Estudio situación basal
ABVD. Independencia funcional.
Tratamiento farmacológico actual y previo.
Situación sociolaboral y familiar. Vivienda y entorno.
Medida de la calidad de vida relacionada con la salud
EuroQol 5D (EuroQoL Group 1990)
SF12 (Health Survey SF-36 Ware 1992)
Cuestionario respiratorio de St. George.(SGRQ)
Examen clínico
Exploración cardiorrespiratoria y valoración de la disnea. (Escala modificada de disnea del Medical Research Council).
Exploración óseo-muscular (rangos articulares, balance muscular, IMC).
Exploración neurológica (detección de posibles alteraciones del SNC y/o periférico).
Pruebas complementarias
Test de caminar 6 minutos.
Estudio de osteoporosis (densitometría y analítica).
Radiografía de columna dorsal y lumbar en proyección anteroposterior y lateral.
Estudio electrofisiológico si sospecha de neuropatía periférica.
Ortopantografía para evaluación de osteonecrosis con la administración de ácido Zoledrónico.

ABVD: Actividades Basales de la Vida Diaria; IMC: Índice de Masa Corporal; SNC: Sistema Nervioso Central.

Mediante la colaboración de los distintos miembros del equipo (médico, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional) se pondrán en marcha los diferentes protocolos incluidos (PROTOCOLO DE OSTEOPOROSIS, PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE TERAPIA OCUPACIONAL, PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE FISIOTERAPIA EN FASE PRE-TRASPLANTE y POSTRASPLANTE) con los objetivos de:

- Durante el periodo pre-trasplante: Establecer una relación de confianza entre el paciente y el equipo de Rehabilitación; mejorar el conocimiento del paciente acerca de su enfermedad; tratar las posibles secuelas de enfermedades neurológicas u ortopédicas, así

como la osteopenia u osteoporosis; monitorizar la progresión de la enfermedad y detectar posibles agravamientos en su situación basal; aumentar la tolerancia al ejercicio; disminuir la disnea y el número de hospitalizaciones; optimizar la higiene bronquial y expansión torácica mediante las técnicas de fisioterapia respiratoria; lograr el aprendizaje de las técnicas de ahorro energético en las sesiones de Terapia ocupacional.

- Durante el periodo post-trasplante: Lograr que el paciente sea dado de alta con independencia funcional; implicar al paciente en el tratamiento de Rehabilitación de forma activa, marcando objetivos individuales claros y realizables; prevenir atelectasias y sobreinfecciones pulmonares postoperatorias; recuperar el patrón ventilatorio diafragmático; frenar el desacondicionamiento físico postoperatorio; recuperar recorridos articulares completos en columna y extremidades; mejorar la fuerza, resistencia muscular y capacidad aeróbica; prevenir y tratar posibles complicaciones músculo-esqueléticas y neurológicas; contrarrestar la pérdida de densidad mineral ósea asociada al tratamiento y la inmovilidad; mejorar la calidad de vida relacionada con la salud e integrar al paciente en la vida social y laboral; educar al paciente en cuanto a la importancia de mantener el ejercicio físico regular, la protección de la columna y los hábitos de alimentación saludables.

Dentro del PROTOCOLO DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS (PROT-TXP-12) se procederá a la solicitud de pruebas complementarias y procedimientos que dependiendo de la etapa de la evaluación consistirán en:

1) Valoración pre-trasplante en la primera consulta de rehabilitación:

- Pruebas complementarias:
 - Bioquímica: fosfatasa alcalina total (FA) y ósea (FAO), proteínas totales, creatinina, albúmina, calcio, fósforo.
 - Calcio en orina de 24 horas.

- Estudio de remodelado óseo: Osteocalcina, paratohormona (PTH), 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), β -CrossLaps (β -CTX).
- Densitometría ósea lumbar y femoral (DMO).
- Radiografía ósea de columna dorsal y lumbar en proyección antero posterior y lateral (centradas en T7 y L2).

2) Seguimiento pre-trasplante en consultas de rehabilitación:

- En caso de diagnosticarse Osteoporosis, descartar causas de una posible osteoporosis secundaria mediante análisis de:
 - TSH.
 - Proteinograma.
 - Testosterona total y LH en varones.
 - FSH y estradiol en mujeres.
- Remisión a consultas de nutrición en caso necesario para mantener un estado nutricional y un índice de masa corporal (IMC) adecuado.
- Prevención del hiperparatiroidismo secundario, y en caso de presentarse:
 - Restringir la ingesta de sodio (135 mEq/día) para disminuir la hipercalciuria y mejorar la absorción de calcio.
 - Mantener el aporte de suplementos de calcio (1000-1500 mg/día) y vitamina D (800 UI/día), y si es necesario suplementar con dosis mayores de vitamina D (2.000 UI/día) hasta alcanzar niveles de 25-OH-D entre 20 y 30 ng/ml.
- Prevención de la hipercalciuria (>250mg/día), y en caso de presentarse:
 - Si el paciente está tomando diuréticos de asa, no añadir diuréticos tiazídicos.
 - Si el paciente no está tomando diuréticos de asa, añadir 12,5 miligramos de Hidroclorotiacida al día y volver a medir la calciuria en orina de 24 horas en un mes. En caso de persistir la hipercalciuria, incrementar la hidroclorotiacida tanto como sea necesario.

- Remisión a consultas de endocrinología y ginecología en caso de hipogonadismo.

3) Valoración pos-trasplante:

- Pruebas complementarias:
 - Bioquímica: FA y FAO, proteínas totales, creatinina, albúmina, calcio, fósforo en el pos-trasplante inmediato, y a los 6 y 12 meses.
 - Calcio en orina de 24 horas, en el pos-trasplante inmediato, y a los 3, 6 y 12 meses, excepto complicaciones que requieran una monitorización más estricta y dependiendo del tratamiento que estemos realizando.
 - Estudio de remodelado óseo: Osteocalcina, PTH, 25-OH-D, β -CTX. En el pos-trasplante inmediato, a los 6 meses y al año, y posteriormente cada 6 meses hasta el 2º año. A partir del 2º año control anual en pacientes en tratamiento.
 - Densitometría ósea lumbar y femoral (DMO). En el 3 mes, excepto si se ha realizado en los 3 meses anteriores, en cuyo caso se esperará al 6º mes. Anualmente los 2 primeros años, y a partir del 2º año control anual en pacientes que continúan con tratamiento.
 - Radiografía ósea de columna dorsal y lumbar en proyección antero posterior y lateral (centradas en T7 y L2) u otras localizaciones dependiendo de la sintomatología del paciente. Valorando la necesidad de RNM o gammagrafía ósea para diferenciar fracturas vertebrales antiguas o recientes.
 - Radiografía de pelvis en proyecciones antero posterior y axial de la cadera si sospecha de necrosis avascular de cadera, valorando la necesidad de realización de gammagrafía ósea o RMN.

ANEXO III: RECOGIDA DE DATOS.

Formulario diseñado ad hoc para el registro de datos en una base de datos relacional y normalizada diseñada al efecto con Access de Microsoft®.

FormularioTxPulmonar

Antecedentes Seguimiento TP Rehabilitación

Fecha nacimiento

Sexo

☐ Menopausia

Edad menopausia

Tabaquismo

Paquetes/año

Hábito enólico

Esteroides Sistemicos

Dosis/periodo

Esteroides Inhalados

Dosis/periodo

Diabetes

Insuficiencia renal

Artritis reumatoide

Gastrectomía

Enf hepática

Hiperparatiroidismo

Hipoparatiroidismo

Insuficiencia cardíaca

Hipotiroidismo

Sd Cushing

Ingreso prolongado

Fx previa

Fx familiares

Ejercicio previo

Tto osteoporosis

Otros fármacos

Otros antecedentes

PATOLOGIA RESPIRATORIA

FECHA TRASPLANTE

Otra patología

Año de diagnóstico

Fecha inclusión LE

Grado disnea

Retrasplante

Tipo

Tipo

Lado

Duración (min)

ASA

☐ Inducción

Fecha desconexión VM

Fecha alta UCI

Fecha Alta hospital

FormularioTxPulmonar

Antecedentes Seguimiento TP Rehabilitación

Fecha revisión

☐ Cambio inmunosupresión

Observaciones

Exitus ☐

Fecha exitus

Causa exitus

Otras causas exitus

Complicación PostTP ☐

Fecha complicación

☐ Rechazo

Agudo/crónico

Grado rechazo

Bolus corticoides

☐ Reingreso

Motivo reingreso

Otras complicaciones

DOSIS HORAS NIVELES

☐ Prednisona

☐ Ciclosporina A

☐ Tacrolimus

☐ Micofenolato

☐ Azatioprina

☐ Everolimus

Otro fármaco

Registro: 1 de 1 Sin filtro

FormularioTxPulmonar

Antecedentes Seguimiento TP Rehabilitación

Fecha revisión

Tipo

Otra

Peso

Talla

6MWT

FEV1

Ejercicio domicilio

Nº horas

BMD

T-Score

Z-Score

Lumbar Femora

Lumbar Femora

Lumbar Femora

Radiografía

IFC

Localización

DORSAL

LUMBAR

☐ Nueva fractura

Fecha

Localización

Creatinina

AclaramientoCr

Fosfatasa alcalina

Albumina

Fosforo

Calcio serico

Calciuria orina24

Calcio orina 24 h

TSH

FSH

Tetosterona

Osteocalcina

PTH

Vitamina D

Beta cross laps

Diuresis

FISIOTERAPIA

Fecha inicio

Fecha fin

METS

Antirresortivo

Observaciones

☐ Carbonato

☐ Vitamina D

☐ Alendronato

☐ Zolendronato

☐ Hidroferol

☐ Teriparatida

Otro antiresortivo

☐ Cambio tratamiento

Registro: 1 de 1 Sin filtro

IX. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de los diagnósticos y procedimientos de trasplante de los receptores adultos de TP en España	11
Tabla 2: Principales causas de muerte en TP primario de adultos en el mundo (1992-2013).	16
Tabla 3: Principales causas de muerte en TP primario de adultos en España (2006-2010).	17
Tabla 4: Agentes empleados en la fase de inducción en la inmunosupresión pos-trasplante pulmonar	20
Tabla 5: Agentes empleados en la fase de mantenimiento en la inmunosupresión pos-trasplante pulmonar	20
Tabla 6: Categorías diagnósticas de la osteoporosis basada en los criterios de la OMS37	
Tabla 7: Comparación entre distintas técnicas de medición de la DMO	38
Tabla 8: Marcadores de remodelado óseo disponibles	40
Tabla 9: Clasificación del grado de fractura según el método semicuantitativo de Genant.....	42
Tabla 10: Enfermedades asociadas con un riesgo aumentado de osteoporosis y fracturas	48
Tabla 11: Prevalencia de osteoporosis e incidencia de fracturas en el primer año post-trasplante	52
Tabla 12: Pauta de seguimiento según el PROTOCOLO DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL TRASPLANTE PULMONAR (PROT-TXP-12) del HU12O.72	
Tabla 13: Puntos de corte para recogida de datos y variables recogidas.....	84
Tabla 14: Características clínicas de la muestra de candidatos a trasplante	94
Tabla 15: Características clínicas de la muestra de candidatos a trasplante (2).	96
Tabla 16: Características de la muestra en relación al trasplante.....	98
Tabla 17: Descripción de las dosis y niveles sanguíneos detectados a lo largo del periodo de estudio.....	101
Tabla 18: Tratamiento administrado en las 5 etapas de revisión	104
Tabla 19: Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en la evaluación basal	106
Tabla 20: Valores de DMO, T-score, Z-score en la DXA de evaluación basal	106
Tabla 21: Distribución de la muestra en función de la DMO (g/cm ²), T-score y clasificación de osteoporosis según la OMS en estudio basal	110
Tabla 22: Análisis ajustado de factores predictores de T-score lumbar	113
Tabla 23: Distribución de la muestra en función de la prevalencia de fracturas.....	114

Tabla 24: Valores de DMO y T-score a nivel lumbar y femoral en los 3 momentos de medida del estudio	120
Tabla 25: Análisis de las diferencias existentes entre los sujetos con fractura y sin fractura postrasplante respecto a factores pre-trasplante	123
Tabla 26: Análisis de las diferencias existentes entre los sujetos con fractura y sin fractura postrasplante respecto a las características del trasplante	125
Tabla 27: Análisis de las diferencias existentes entre los sujetos con fractura y sin fractura postrasplante respecto a los parámetros bioquímicos y marcadores de remodelado óseo.....	127
Tabla 28: Evaluación del riesgo de fractura en función del tratamiento prescrito en cada etapa de seguimiento.....	130
Tabla 29: Comparación de valores DMO, T-score y Z-score lumbar y femoral entre sujetos con fractura y sin fractura, y evolución intragrupo	131
Tabla 30: Regresión logística multivariable para estimación de modelo predictivo del riesgo de fracturas	135
Tabla 31: Porcentaje de cambio de la DMO a lo largo del estudio en función de los factores pre-trasplante	137
Tabla 32: Factores postrasplante asociados al porcentaje de cambio de la DMO a lo largo del estudio	139
Tabla 33: Coeficientes de correlación entre el porcentaje de cambio y factores pre y postrasplante	140
Tabla 34: Correlación entre parámetros bioquímicos en la evaluación basal.....	142
Tabla 35: Evolución temporal de los parámetros bioquímicos	143
Tabla 36: Evaluación de la correlación entre los distintos parámetros bioquímicos y los valores de la DMO en las tres etapas de seguimiento	145
Tabla 37: Distribución del grado de pérdida de DMO de acuerdo a los criterios de la OMS y comparación según tipo de enfermedad y hospital	152
Tabla 38: Valores T-score lumbar y femoral en función del sexo estratificado por patología respiratoria	155
Tabla 39: Estudio de valoración pacientes candidatos a TP de acuerdo al PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR de la UTP-HU120.	200
Tabla 40: Dosis y niveles deseables para el manejo de los diferentes inmunosupresores de acuerdo al PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR de la UTP-HU120	202
Tabla 41: Estudio en la consulta médica de Rehabilitación para valoración del estado funcional y discapacidad paciente	206

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de técnica quirúrgica del trasplante bilateral secuencial.....	5
Figura 2: Países participantes del registro internacional de trasplante cardiaco y pulmonar.....	6
Figura 3: Número de trasplantes pulmonares mundial, por año y procedimiento	6
Figura 4: Número de trasplantes pulmonares en España, por año y procedimiento.....	7
Figura 5: Número de trasplantes de órgano solido en España desde 1990 hasta 2013....	7
Figura 6: Equipos de trasplante pulmonar en España.....	10
Figura 7: Supervivencia mundial del TP primario y retrasplante por periodo	16
Figura 8: Microestructura del hueso esponjoso y hueso cortical.....	30
Figura 9: Fases del remodelado óseo	32
Figura 10: Factores relacionados con la masa ósea a lo largo de la vida.....	43
Figura 11: Diagrama de los efectos de los glucocorticoides en el metabolismo óseo ...	44
Figura 12: Plano del centro hospitalario Hospital 12 de Octubre	68
Figura 13: Grado de clasificación de fracturas vertebrales osteoporóticas de acuerdo al método semicuantitativo de Genant	83
Figura 14: Densitómetro Discovery W™ de HOLOGIC INC	84
Figura 15: Flujograma de obtención de la muestra	93
Figura 16: Distribución de la muestra según el tipo de trasplante realizado	97
Figura 17: Número y (%) de pacientes trasplantados según tipo y año de trasplante en el periodo de estudio	99
Figura 18: Causas de éxitus durante el periodo de estudio	100
Figura 19: Distribución dosis prednisona (mg/día) durante el periodo de estudio y número (%) pacientes tratados.	100
Figura 20: Combinaciones de inmunosupresión halladas en las cuatro etapas de revisión.....	102
Figura 21: Tratamiento antirresortivo antes de la primera valoración	103
Figura 22: Distribución del tratamiento en el periodo pre-trasplante. (BFF: Bifosfonatos	104
Figura 23: Pautas de tratamiento prescritas en las cuatro etapas de revisión pos-trasplante.....	105
Figura 24: Valores DMO basal (g/cm ²) y T-score en función de los criterios de la OMS.	107
Figura 25: Correlación lineal significativa entre el T-score lumbar y femoral con factores de riesgo	109
Figura 26: Diagrama de flujo de los sujetos que presentaron nuevas fracturas durante el estudio y descripción de las mismas	117

Figura 27: Curva de Kaplan-Meier de la incidencia de pacientes con nueva fractura durante el estudio	118
Figura 28: Localización de las fracturas incidentales tras un año de seguimiento	118
Figura 29: Cambio en el IFC (Índice de fractura de columna) al inicio y final del estudio en los pacientes con fractura vertebral	119
Figura 30: Cambios en la prevalencia de osteopenia/osteoporosis a cualquier nivel a lo largo de los 3 momentos del seguimiento de DXA	120
Figura 31: Valores de T-score a nivel lumbar y femoral en los 3 momentos de medición de la DMO	121
Figura 32: Porcentaje de cambio de la DMO lumbar y femoral en los 3 momentos de medición de la DXA (media; IC95%).....	122
Figura 33: Tratamiento recibido en cada etapa del estudio en los pacientes con y sin fractura.....	129
Figura 34: Prevalencia en el uso de ácido zoledrónico en función de la presencia o no de fracturas a lo largo del periodo de estudio	131
Figura 35: Distribución de los pacientes de acuerdo a su T-score a nivel lumbar y femoral a lo largo de los tres momentos de seguimiento	132
Figura 36: Porcentaje de cambio de la DMO lumbar y femoral (media; IC95%) en pacientes con y sin fractura a lo largo del periodo de seguimiento	133
Figura 37: Estimación del área bajo la curva ROC del modelo estimado	134
Figura 38: Porcentaje de cambio de la DMO lumbar y femoral en función de la DMO basal según la clasificación de la OMS (Normal; Osteopenia; Osteoporosis	136
Figura 39: Cambios en los valores de marcadores de remodelado óseo (osteocalcina y β -Crosslaps) a lo largo del seguimiento	144
Figura 40: Diagrama de seguimiento de pacientes candidatos de acuerdo al PROTOCOLO DE TRASPLANTE PULMONAR de la UTP-HU12O	199
Figura 41: Diagrama temporal de la valoración y tratamiento rehabilitador de candidatos y receptores de TP	205